

İlacı Bağlı Olarak Çene Kemiklerinde Görülen Osteonekroz (Mronj)

Medication Related Osteonecrosis of The Jaw (Mronj)

Ergin Öztürk, Nesrin Saruhan

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi AD, Eskişehir

Yazışma Adresi / Correspondence:

Ergin Öztürk

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, Eskişehir, TÜRKİYE

T: +90 505 935 75 44

E-mail: erginozturk7@gmail.com

Orcid

Ergin Öztürk: <https://orcid.org/0000-0001-7959-9359>

Nesrin Saruhan: <https://orcid.org/0000-0003-1160-4179>

Geliş Tarihi / Received : 05-03-2019

Kabul Tarihi / Accepted : 23-03-2019

Yayın Tarihi / Online Published: 30-04-2019

Öztürk E., Saruhan N. İlacı Bağlı Olarak Çene Kemiklerinde Görülen Osteonekroz (Mronj)

J Biotechnol and Strategic Health Res. 2019;3(1):8-20 DOI: 10.34084/bshr.535974

Özet

Bifosfonatlar, osteoporöz tedavisinde kullanımı günden güne artan ve kemikteki rezorpsiyon sürecini yavaşlatan ilaçlardır. Bu ilaçlar, aynı zamanda Paget hastalığı ve metabolik kemik hastalıkları, hiperkalsemi, multiple miyelom ve metastatik durumlar ile ilişkili kemik hastalıkları gibi durumların tedavisinde de etkin şekilde kullanılmaktadır. Bu ilaçlar için en tehlikeli yan etki olarak da osteonekroza sebebiyet verme riskinden bahsedilebilir. Bifosfonata bağlı olarak oluşan bu osteonekroz, ilk olarak 2002 yılında Marx ve Stern tarafından bifosfonat kullanan hastaların bir kısmında ağız içinde ortaya çıkan, iyileşmeyen, üstü mucoza ile örtülü olmayan ekspoze osteonekrotik kemik alanlarının varlığını farketmeleri ile teşhis edilmiştir. Bifosfonatların kullanımına bağlı olarak çene kemiklerinde görülen bu osteonekroz isimlendirme olarak da "Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw" kelimelerinin baş harflerinin birleştirilmesinden oluşan BRONJ terimi olarak literatüre geçmiştir. Ancak yıllar içinde bu konuda hasta üzerinde yapılan çalışma ve araştırmalar artmış olup bu çeşit bir osteonekroza sadece bifosfonat türevi ilaçların değil; RANKL inhibitörü olan denosumab gibi kemoterapötik ilaçlar ve türevlerinin de sebep olduğu ortaya konmuştur. 2014 yılında "Amerikan Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Derneği" ("American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS)") terimsel olarak değişikliğe gidilmesi gerekliliği nedeniyle ilacı bağlı olarak çene kemiklerinde görülen osteonekroz manasına gelen "Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ)" olarak terimi güncellenmiştir. Günümüzde MRONJ ile ilgili çalışmalar yoğun bir şekilde tüm dünyada güncelliğini korumaktadır.

Anahtar Kelimeler

BRONJ; MRONJ; Bifosfonatlar; Maksilla; Mandibula

Abstract

Bisphosphonates are drugs that are increasingly used in osteoporosis treatment and that slow down and even stop the resorption process in the bone. These drugs are also effectively used in the treatment of conditions such as Paget's disease and metabolic bone diseases, hypercalcemia, multiple myeloma and bone diseases associated with metastatic conditions. The most dangerous side effect for these drugs may be the risk of causing osteonecrosis. This osteonecrosis due to bisphosphonate was first identified in 2002 by Marx and Stern by a group of patients receiving bisphosphonates in the mouth who were aware of the presence of exposed osteonecrotic bone areas that were not healing, not covered with mucosa. This osteonecrosis in the jaw bones due to the use of bisphosphonates has been published in the literature as the name of BRONJ, which consists of combining the initials of "Bisphosphonate Related Osteonecrosis of the Jaw". However, over the years, studies and researches on this subject have increased, and this type of osteonecrosis is not only for bisphosphonate-derived drugs; chemotherapeutic drugs and derivatives such as denosumab, which are the RANKL inhibitor, have been shown to be the cause. In 2014, the "American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS)" updated the term "Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ)", which means osteonecrosis in the jaw bones due to the drug, due to the need for regulation in naming. Nowadays, the studies on MRONJ are kept up-to-date worldwide.

Keywords

BRONJ; MRONJ; Bisphosphonates; Maxilla; Mandible

Giriş

Bifosfonatlar osteoporöz, metabolik kemik hastalıkları, metastatik kemik hastalıkları, Paget hastalığı ve multipl myelom gibi hastalıkların tedavisinde kullanılan antirezortif ilaçlardır. Çeşitli tümörlere bağlı gelişen hiperkalsemi, kanser hastalarının kemik metastazı ile kombine olduğu durumlarda hastalarda yaşam standartlarını artırmak ve hastaların daha konforlu bir duruma gelmelerini sağlamada kullanılmaktadır^{1,2}. Fakat bifosfonatların kullanımının önemli yan etkileri bulunmaktadır. Bu etkilerden en önemlisi osteonekroz olarak literatürde yer almaktadır. Çenelerde bifosfonat nedenli gelişen osteonekroz terimi ilk olarak 2002'de Marx ve Stern tarafından şu şekilde tanımlanmıştır: "Durumu debride edildiğinde daha da kötüye giden ve miktarında artış görülen iyileşmeyen ekspoze kemiktir"³. Bifosfonatların etki mekanizmaları ve kemik metabolizması karmaşık olmakla birlikte kemik yapımı

ve yıkımının biyolojik kimyasal ve hücresele yollarını kapsamaktadır. Bu ilaçlar, molekülün merkezinde karbonun oksijenin yerini almasından ötürü parçalanmalara karşı çok dirençlidirler ve bu sebeple kemik matriksinde birikmelere ve 11 yıldan daha uzun süren yarılanma ömrüne sahip olmaları ile literatürde açıklanmaktadır⁴. Bu ilaçlar ayrıca osteoklastik aktivite üzerinde güçlü inhibitörlerdir. Bu ilaçların lipid affiniteleri düşük olduğundan GİS'ten emilimleri düşük olmakla birlikte değişime uğramadan böbreklerden atılmaktadırlar. Bununla beraber kemiğe yüksek affiniteleri bulunmaktadır. Ayrıca bifosfonatların anti-anjiyogenez özelliği bulunmakla birlikte T hücrelerini aktive ettiği bildirilmiştir⁵. Mevcut bifosfonatların primer endikasyonları, önerilen dozları, veriliş yolları ve rölatif etkileri aşağıda tablo 1'de gösterilmiştir⁶.

Risedronik asit, alendronik asit, pamidronik asit, zole-

Tablo 1: Bifosfonatların kullanımı

İlaç İsmi	Temel Endikasyon	Nitrojen İçeriği	Doz	Uygulanma Yöntemi	Göreceli Etki
Etidronik Asit	Paget Hastalığı	Hayır	300-750 mg/ gün, 6 ay	Oral	1
Tiludronik Asit	Paget Hastalığı	Hayır	400 mg/gün, 3 ay	Oral	50
Alendronik Asit	Osteoporöz	Evet	10 mg/ gün;70mg/ hafta	Oral	1000
Risedronik Asit	Osteoporöz	Evet	5 mg/ gün; 35mg/ hafta	Oral	1000
İbandronik Asit	Osteoporöz	Evet	2.5 mg/ gün;150 mg/ay	Oral	1000
Pamidronik Asit	Kemik Metastazı	Evet	90mg/3 hafta	İntravenöz	1000-5000
Zoledronik Asit (Zometa, Novartis)	Kemik Metastazı	Evet	4mg/3 hafta	İntravenöz	10000+
Zoledronik Asit (Reclast,Novartis)	Osteoporöz	Evet	5mg/ yıl	İntravenöz	10000+

dronik asit ve ibandronik asit aminobifosfonat olarak adlandırılmaktadırlar ve nitrojen halkası içerdikleri için daha fazla etki göstermektedirler. Ayrıca aminobifosfonatların osteoklastların iyileşme oranını azaltarak osteoklast inhibisyon faktörü üreten osteoblastları tetiklediği bildirilmiştir [7]. Aminobifosfonatların anti-tümöral

etkileri şu şekildedir:

- 1.Tümöral yapıların apoptotik etkileriyle yok edilmesine sebep olurlar.
- 2.İntertitisyel alana tümöral hücrelerin integrasyonunu bloke eder.
3. Tümör invazyonunu belirgin oranda durdurur⁸.

Osteonekrozun çenelerde daha fazla görüldüğü bildirilmiştir. Yapılan bir çalışmada kemik remodellinglerinin alveoler krette tibiaya göre 10 kat, mandibulanın inferior sınırındaki kemiğe göre 5 kat ve mandibular kanal seviyesindeki kemiğe göre 3-5 kat remodelling gerçekleştiğini bildirmiştir⁹. Sonuç olarak da çene kemiklerindeki remodelling sebebiyle daha fazla oranda bifosfonat tutulumunun olduğu ve daha kolaylıkla birikime sebep olduğu bildirilmiştir³. Bifosfonatların kullanımına bağlı çenelerde görülen osteonekrozun mandibulada %65 oranında, maksillada %26 oranında, hem maksilla hem madibulada bulunma olasılığının ise %9 olduğu bildirilmiştir. Bununla beraber hastalığın üçte birinin ağrısız olduğu ve üçte ikisinin kadınlarda daha çok görüldüğü bildirilmiştir. Daha çok mandibulada görülmesine rağmen multifokal bifosfonat birikimi üst çenede daha fazla görülebilmektedir¹⁰.

İntravenöz bifosfonatlar olan Pamidronik asitin ve Zoledronik asitin kemikte çeşitli malignansilerin metastatik birikimlerinden kaynaklanan osteolitik aktiviteyi stabilize ettiği ve buna bağlı gelişen hiperkalsemiyi azalttığı bildirilmiştir¹¹. Oral bifosfonatlardan olan etidronatın ve tiludronatın aktif Paget hastalığının tedavisinde tercih edildiği bildirilmiştir. Alendronik asit, residronik asit ve ibandronik asit; FDA onaylı osteoporöz tedavisinde ve off-label (ruhsat dışı veya endikasyon dışı kullanım) olarak osteopenik hastaların tedavisinde en çok kullanılmakta olan bifosfonat türleridir. İleri düzeyde olan osteogenezis imperfekta, juvenil osteoporöz, Gaucher hastalığı, fibröz displazi ve steroidlerin sebep olduğu osteoporötik çocuklarda pamidronat kullanımı rapor edilmiştir¹².

AAOMS tarafından güncellenen BRONJ için tedavi yöntemleri evre 0 ve 1 için konservatif tedavi, evre 2 için yüzeysel debridman ve evre 3 için cerrahi debridman ve rezeksiyonlar Tablo 2'de gösterilmektedir¹³.

Tablo 2: BRONJ tedavi stratejileri

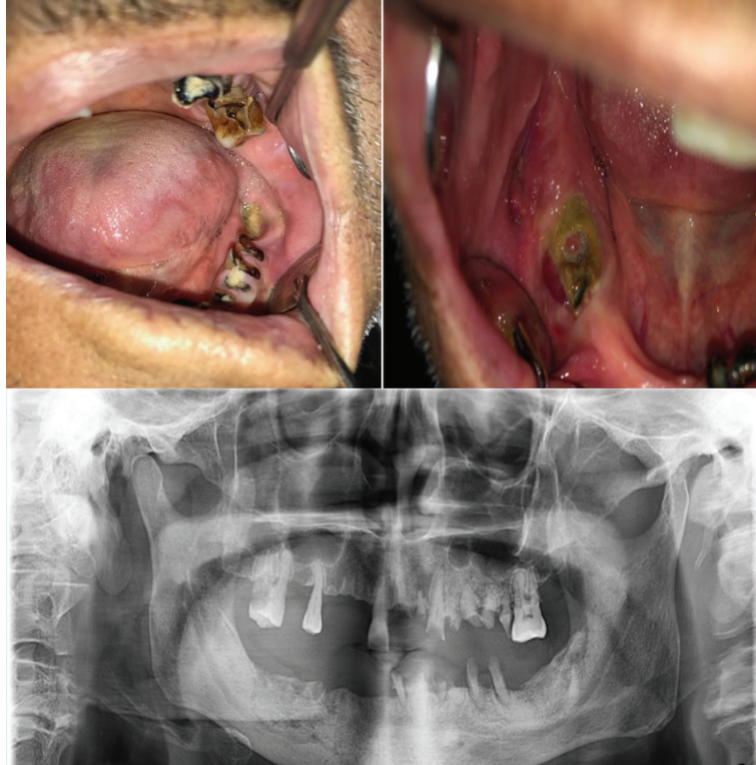
	Tanım	Tedavi stratejisi
0	* Ölü kemik bulunmamasına karşılık belirgin olmayan klinik semptomların varlığı	* Ağrı ve semptom tedavisini ve antibiyotik alınmasını içeren sistemik tedavi
1	*Enfeksiyon ile ilgili semptomları olmayan hastalarda ekspoze ve nekrotik kemik bulunması (Resim 1, Resim 2 ve Resim 3)	*Antimikrobiyal ağız içi yıkama uygulaması *Klinik takip *Hastaların bilinçlendirilmesi, kullanmakta oldukları medikamentler için konsülte edilip doktoruna danışılması
2	*Ekspoze ve ölü kemikle birlikte seyreden püü drenajı olan veya olmayan ekspoze kemik bölgesinde kızarıklık veya ağrı gibi semptomları (Resim 3 ve Resim 4)	*Oral kullanımlı antibiyotikler ile semptomlara yönelik tedavi *Antimikrobiyal gargaralar *Ağrı kontrolü *Yumuşak dokularda oluşan irritatif durumu düzeltmek için yüzeysel şekilde debride etmek
3	*Ağrı, enfeksiyon ve aşağıdaki bulgulardan bir veya daha fazlasına sahip hastalarda ekspoze ve nekrotik kemik varlığı: *Alveoler kemik bölgesini aşan ekspoze ve nekrotik kemik varlığı, (mandibula basisi ve ramusu, maksillada ise maksiller sinüsü ve zigomayı içeren) patolojik fraktürler, ekstraoral fistüller, oroantral ve oronazal geçişler, mandibula basisini veya maksiller sinüs tavanını aşan kemik yıkımı olması (Resim 4)	*Antimikrobiyal gargaralar *Antibiyotik kullanımı ve ağrı kontrolü *Cerrahi olarak debridman veya rezeksiyon (uzun süredir bulunan ağrı ve enfeksiyonu geriletmek amaçlı)



Resim 1; Mandibulada evre 1 MRONJ a) Ağız içi görüntüsü. b) Radyografik görüntüsü



Resim 2; Maksillada evre 1 MRONJ a) Ağız içi görüntüsü. b) Radyografik görüntüsü



Resim 3. a) Aynı hastada sol mandibular bölgede evre 1 MRONJ ağız içi görüntüsü. b) Sağ mandibular bölgede evre 2 MRONJ ağız içi görüntüsü. c) Evre 1 ve evre 2 MRONJ radyografik görüntüleri.



Resim 4. a) Aynı hastada maksillada evre 2 MRONJ ağız içi görüntüsü. b) Mandibulada evre 3 MRONJ ağız içi görüntüsü.

RANKL inhibitörü olan denosumab, bevasizumab ve sunitinib gibi antianjiyojenik ilaçlar da çenelerde osteonekroza neden olabilmektedir. AAOMS 2014 yılında BRONJ terimini ilaçla ilgili çene kemiklerin osteonekroz oluşumu anlamına gelen MRONJ terimi olarak değiştirmiştir¹³. Bu tanıma göre hastalar:

- Antirezortif veya antianjiyojenik ilaç kullanmış olmaları
- Ağız, yüz ve çene bölgesinde 8 haftayı geçen ağız içi veya ağız dışı sondun penetre olabildiği fistül varlığına sahip olan patolojik kemik veya ekspoze duruma gelip gözle görülebilir ölçüde açığa çıkmış kemiğe sahip olmaları
- Çenede radyoterapi geçmişine ya da metastatik hastalığa sahip olmamaları durumunda MRONJ hastası olarak kabul edilebilmektedirler¹⁴.

TARTIŞMA

MRONJ'un tedavisi zorluklar içermektedir. Günümüzde ideal tedavi yöntemi bulunmaya gayret edilmektedir. Bu

nedenle MRONJ'un başlamadan önlenmesi yüksek derecede öneme sahiptir. Birçok araştırmacı diş çekimi ya da diğer oral cerrahi işlemlerden önce ilacın kesilmesini önermektedir. Ancak osteoporöz tedavisi için antirezortif ilaç alan hastalarda ilacın bırakılmasının yararlı olabileceğine dair kesinleşmiş bir kanıt yoktur⁶.

Radyografik olarak MRONJ'un erken evreleri çok belirgin değildir. Osteonekroz sonucu kemikte destrüktif alanlar göze çarpmaktadır. Kesin belirteçleri nekroze olmuş kemikte radyopak sekestr ve beraberinde yoğun trabeküler ve radyölüsent bölgelerin bulunmasıdır¹⁵. Sağlıklı ve nekroze kemiği ayıran net bir sınır bulunmaktadır. Eğer bu görüntü radyografide görülürse teşhis için radyolojik olarak ek görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç doğabilmektedir⁴. MRONJ tanısı radyolojik ya da histopatolojik bulgulardan çok klinik bulgularla konulmaktadır. Ancak yine de histopatolojik ve radyolojik teşhis de önemlidir ancak yine de radyolojik olarak tek başına MRONJ kesin tanısını koymak epey zordur. Daha çok bakteriyel (süpüratif) osteomyelitis

ya da osteoradyonekroz benzeri görüntü verirler. Histopatolojik olarak bakteriyel kolonizasyonlar içeren nekrotik kemik görüntüsü gösterebildiği bildirilmiştir. Süpüratif osteomyelitler biyopside kemik iliği içerisinde inflamatuvar hücreler göstermektedir¹⁶. Hiperemi ve anaerob organik malar sebebiyle kemik iliği ödemi yanında kapiller tromboz da görülebilmektedir. Osteoradyonekroz ile aralarında kemik iliğinde oluşturduğu reaksiyonlar açısından nekrotik kemik benzerlik gösterse de osteoradyonekrozda kemik iliği enflamasyonu yoktur¹⁷. Bunun yerine osteoradyonekrozda hiposellüler veya asellüler kollojen içeren ilik fibrozisi ve radyasyon kaynaklı fibrotik değişiklikler (hiposellüler, hipovasüler ve hipoksik) görülmektedir. MRONJ'lar ise medüller enflamasyon ve fibrozis oluşturmazlar. Daha sık olarak hiposellüler odaklar ve Hawship lakünleri içeren nekroze kemik bulundururlar. Bakterilerin bu nekrotik kemiğe affiniteleri olması yüzünden teşhiste sıklıkla süpüratif osteomyelitis yanlış teşhisi konulur¹⁸.

Osteonekrozisin nasıl başladığı araştırıldığında; kullanılan medikamentin etkinliği, kullanım sıklığı ve süresi ile ilişkili olduğu görülmüştür. Çünkü serum ölçümleri osteonekroz riskini belirlemede önemli olabilmektedir. Örneğin; zole-dronik asit aylık 4 mg'lık dozlar halinde alındığında 3 ila 12 ay içinde kemik ekspozürü oluşturabilmektedir. Fakat pamidronik asidin aynı etkiye sahip dozunun kemiği ekspoze etmesi için 10 ay gibi bir süre gerekmektedir. Alendronik asitte ise kemik ekspozürü için 2 yıl gibi bir süre gerekli olabilmektedir¹⁹.

Bifosfonatlar, antianjiyojenik, antirezortifler ve RANKL inhibitörleri gibi ilaçlar ne kadar az kullanılırsa kullanılsın kemikte belirli bir toksisite oluşturmaktadır. Çenelerde bu toksisite miktarının ortaya daha çok çıkmasının sebebi bu toksisitenin diğer vücut kemiklerine nazaran daha sık turnover uğrayan çene kemiklerinin daha kolay şekilde etkilenmesidir. Ayrıca diğer kemiklerde de uzun süreli bu medikamentlerin kullanımına bağlı olarak patolojik ve iyileşmeyen fraktürler oluşabilmektedir^{20,21}. Kemik ekspozürünün ortaya çıkması da yalnızca çene kemiklerine

özgü bir durumdur. Klinik bulgular oldukça önemlidir, bu yüzden kemik ekspozürü ortaya çıkmaması yani osteonekroz durumunun subklinik evrede kalması aslında bu osteonekrozların diğer vücut kemiklerinde de ortaya çıktığını ancak teşhis edilemediğini düşündürmektedir. Bu durum da AAOMS tarafından evre 0 vakalar olarak değerlendirilmektedir²². Bu subklinik hasar da derin osteoblastlarda ve onların osteoid üretiminde azalma olmasının yanı sıra osteoklast sayısının azalması ve apoptozdur. Kemik ekspozuna genellikle ağrı eşlik etmektedir. Vakaların büyük oranı alt çenede görülmektedir fakat iki çenede de görüldüğü vakalar bulunmaktadır. Lokasyon olarak da en çok molar bölge etkilenmektedir. Bu bölgede görülmemesinin çiğneme kuvvetlerinin ağzın diğer bölgelerinden daha fazla olması ve buna bağlı olarak turnover daha çok etki etmesi olduğu düşünülmektedir²³.

Tablo 2'de MRONJ evrelerinin tanımı ve tedavi stratejilerine bakıldığında; Evre 1, 2 ve 3'te debridman mantıklı bir tedavi seçeneği olmamakla birlikte tedavi, fonksiyonu sağlama odaklı ve ağrıyı kontrol altına alma odaklı olmalıdır. Bu hedeflere;

- Temel olarak günde en az 3 kez 15 ml'lik %0.12'lik klorheksidinin kullanılmasıyla
- Oral yolla 1000 mg penisilinin 2x1 kullanılması (daha çok alevlenmeler ve sekonder enfeksiyon oluşumunda koruyucudur) ile ulaşılabilmektedir.

Penisilin alerjisi olduğu durumlarda ise 14 günle sınırlı olmak kaydıyla;

- Doksisisiklin günde 100mg
- Levofloksasin günde 500 mg
- Azitromisin günde 500 mg kullanılabilir.

Bu antibiyotiklere olumlu yanıt vermeyen hastalara daha çok 10 gün boyunca 500 mg metronidazol 3x1 uygulanabilmektedir. Klindamisin, Eikenalla ve Moraksella bakterilerine çok etkili olmadığından MRONJ'un tedavisinde çok tercih edilmemektedir⁷.

Bu gelenekselleşmiş tedavi yöntemlerinin yanı sıra

günümüzde MRONJ tedavisinde pek çok yeni stratejiler literatüre kazandırılmaya başlanmış ve tedavi seçeneklerinde yeni ufuklar açmaya başlamıştır. Örneğin; canlı ve nekrotik kemiği ayırt etmek için kemik floresanı kullanılabilir^{24,25}. Operasyon sırasında kullanılan tetrasiklinle indüklenmiş kemik floresansı yöntemi, MRONJ'da etkin bir tedavi yöntemi olarak karşımıza çıkmaktadır. Özellikle VELscope Vx floresan lamba (yaklaşık 400-460 nm dalga boylu mavi ışık) kullanılıp canlı kemiğin nekrotik kemikten ayrımı yapıldığı ve nekrotik kemiğin daha farklı bir oto-floresan özellik gösterdiği belirtilmiştir²⁴⁻²⁶. Başka bir çalışmada da kullanılan floresan ışığın 500-540 nm dalga boylu yeşil ışık olması gerektiğini belirten Ristow ve ark. bu floresan lambalar da kullanılarak canlı ve nekrotik kemik ayrımını yapıp MRONJ'un her evresinde cerrahi müdahaleyi önermektedir²⁷. Ancak başka bir çalışmada ise cerrahi teknik tercih edilecekse; osteonekroz dişleri çevrelerse dişle beraber kemiğin alınmasını ve daha önemlisi bu kemiğin çekim soketinden kalan sivri kemik kenarlarının alınmasını önermektedir. Bu sivri kemik kenarlarını alveoler kemiğin ağız ortamı ile ilişkisi kesebilmesi amacıyla mukozal kapanmaya engel olacağını belirtmişlerdir²⁸. Ayrıca başka bir çalışmada da mukozal insizyonların her zaman gerilimsiz kapanması gerektiği ve fistüller ile mukozal dehissenslerin insizyon hattına dahil olması gerektiği belirtilmiştir. MRONJ bölgesine yakın yumuşak dokuların da eksize edilmesi gerektiği çünkü bu dokuların kronik enfeksiyondan etkilendiği ve bu yüzden rekonstrüksiyon için uygun olmadığı belirtilmiştir²⁹. Çoğu durumda bukkal mukoperiosteal flep kapaması en gerilimsiz yöntem olduğu için önerilmektedir. Bazı cerrahlar 2 katlı kapama tekniğinin en uygun mukozal kapanmayı sağladığına inanmaktadırlar³⁰⁻³². 10 hastada yapılan bir araştırmada saplı bukkal yağ dokusu flebinin MRONJ tedavisinde ekspoze kemiği etkili şekilde kapattığı ve rekürrens görülmediği belirtilmiştir³³. Aynı şekilde nasolabial flep tekniğinin kullanıldığı ve başarılı sonuçlar alındığı da bildirilmektedir³⁴. PH'a bağlı MRONJ patogenezi teorilerine göre, kronik enfeksiyonları elimine etmek ve böylece hastalığın başlamasını önlemek için kök rezeksiyonu veya

diş çekimi gibi cerrahi işlemler önerilmektedir. Dentoalveoler ameliyat planlanıyorsa MRONJ tedavisi için denosumab indüke antiyosorptif tedavinin kesilmesi önerilir. Denosumabın antiyosorptif etkilerinin zamanla azalması nedeniyle (birkaç hafta içinde), denosumab tedavisinin tercihen ameliyattan en az 3 ay önce kesilmesini öneren çalışmalar da bulunmaktadır.^{27,35}

Trombositten zengin plazma (TZP), trombositten zengin fibrin (TZF), rekombinant insan kemik morfogenetik protein 2(rhBMP-2) ve kök hücre gibi doku onarım faktörlü otolog maddelerin günümüzde MRONJ tedavisinde etkin bir şekilde kullanılmaya başlandığı birden fazla çalışma mevcuttur. Bu maddeler içerdikleri büyüme faktörleri ve iyileşmeyi stimüle etmeleriyle gelecek vad etmektedirler. Bu maddeler arasında Lökosit zengin TZF ağız içi bakterileri de inhibe etmekte (özellikle aktinomiçes ve türlerini) bu sayede prognozu belirgin ölçüde geliştirdiği söylenmektedir. Vücudun kan, kemik iliği veya yağ dokusundan alınan kök hücre kültürleri kullanımları arasında belirgin iyileşme farklılığı gözlenmemektedir ve epitelizasyonun yanı sıra diğer iyileşme faktörleriyle birlikte kullanıldığında kök hücrelerin MRONJ'ün ilerlemesini durdurduğu ve belirgin ölçüde iyileştirdiği belirtilmiştir. rhBMP-2 daha çok kemik iyileşmesi üzerine etkilidir ve TZP ile beraber kullanıldığı bir çalışmada belirgin vaskülerite artışı, fibrin ve kollajen onarımı görülmüştür. Ancak yine de osteonekrotik dokudaki iyileştirme özellikleri MRONJ evreleriyle ilişkilidir³⁶⁻⁴³. Er:YAG lazer (2940 nm) ile nekrotik kemiğin kaldırıldığı ve sağlam kemikten kan gelene kadar vaporize edildiği ve diod lazer (808 nm)-TZP kombinasyonu MRONJ'lar üzerinde etkili tedavi sağlandığı yara yerinin 2 yıl sonraki kontrolünde iyi şekilde kapandığını belirten çalışmalar da bulunmaktadır⁴⁴. Yine lazerlerin MRONJ için kullanıldığı çok fazla çalışma da literatürde yer almaktadır⁴⁵⁻⁴⁷. 20 ayrı bölgede ultrasonik piezocerrahinin ve ek olarak antibiyoterapinin kullanıldığı çalışmada bakteriyel biofilmin değişikliğe uğratıldığı, nekrotik kemiğin sağlam kemiğe kadar alındığı belirtilmektedir⁴⁸. Yine piezocerrahi ile 58 yaşındaki hastanın 8 yıldır bifosfonat türevi ilaçlar

kullanması sebebiyle oluşan MRONJ'unun flepsiz şekilde tedavi edildiği bildirilmiştir⁴⁹.

Hiperbarik oksijen (HBO) ve ozon terapisinin MRONJ vakalarında kullanıldığı durumlar da literatürde belirtilmiştir. Cerrahiye ve antibiyotiklere yardımcı olarak HBO ve ozon terapisi, MRONJ tedavisinde yararlı olabilir, çünkü kemik turnoverinde yer alan redoks duyarlı hücre içi sinyal moleküllerini pozitif olarak modüle eden reaktif oksijen ve azot türleri üretir. 43 ve 78 yaşları arasında toplam 16 hastada yapılan vaka serisi çalışmasında HBO terapisiyle lezyonların büyük çoğunluğunun mukozal örtülmeye eğilimi olduğu gösterilmiştir⁵⁰ HBO terapisi ve ardından antibiyotiklerin (levofloksasin ve klaritromisin) kombine kullanılmasıyla da ağrı ve şişlik şikayetlerinin azaldığını belirtilen çalışmalar da bulunmaktadır⁵¹. Flor-18 etiketli florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografi (FDG-PET) incelemesiyle hastaların cerrahi debridman ardından antibiyotik kullanım ile HBO terapisi alan hastanın kemiğinde belirgin iyileşme görülen çalışmalar bulunmaktadır^{52,53}. Ozon terapisi uygulanan hastaların 5 yıllık takibinin yapıldığı 131 vaka serilik çalışmada hastaların yaklaşık yüzde 90'ında semptomlarda düzelme ve iyileşmede belirgin artış görülmüştür⁵⁴. Cerrahi müdahalenin ardından toplam 8 seans 3 dakikayı geçmeyecek şekilde ozon terapisi ve antibiyotik uygulanan bir başka vaka serisi çalışmasında da hastaların büyük çoğunluğunda belirgin histolojik ve klinik iyileşme görülmüştür⁵⁵.

Vitamin ve hormon ek takviyelerinin MRONJ tedavisinde kullanımı giderek artmaktadır. Teriparatid de bu ek takviyelerdendir. Teriparatid, rekombinant insan paratiroid hormonunun 1-34 amino asit fragmanını içeren sentetik bir polipeptid hormondur ve kemik oluşumunu uyararak tek osteoporoz tedavisidir. Doğrudan kemik oluşumunu stimüle ettiği ve ayrıca kemik kuvvetinin üzerinde olumlu bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Osteokalsin(OC) ve çapraz bağlı c-terminal telopeptid tip 1 kollajen (CTX) serum seviyelerinin teriparatid terapisi ile değişiminin değerlendirildiği bir çalışmada 6 hastada OC seviye-

leri ve 4 hastada CTX seviyeleri 3. ayda belirgin oranda yükselmiştir ve MRONJ'lar iyileşme göstermiştir⁵⁶. 78 yaşındaki kadın hastaya başlangıç düzeyinde teriparatid verilir MRONJ iyileşmesinin değerlendirildiği çalışmada mukozal lezyonun üstünü komple kapatmaya başlamış ve 4. haftada ağrısı belirgin oranda azalmıştır⁵⁷. Teriparatid ile daha fazla sayıda başarılı klinik çalışmalar ve hayvan deneyleri de bulunmaktadır^{58,59}. Pentoksifilin periferik ve beyin damarlarının hastalıklarında kullanılan vazodilatör bir ajandır. Tokoferol ise E vitamini türevidir. Bu iki maddenin MRONJ tedavisinde kombine kullanılması araştırıldığı çalışmalar bulunmaktadır. Multipl myelom veya metastatik kemik hastalığı bulunan hastaların MRONJ'ların tedavisinde belirgin şekilde kemiğin mukozal ile örtülmesi, kemik iyileşmesinin düzelmesi ve semptomlarda düzelme görüldüğü rapor edilmiştir^{60,61}. Bunların haricinde yapılan hayvan deneyi çalışmalarında vitamin D eksikliğinin MRONJ şiddetini ve görülme sıklığını artırdığı da bildirilmektedir^{62,63}. Asidik ortamın MRONJ oluşumu için belirgin risk oluşturduğu bu yüzden de alkali ortamın MRONJ'u önleyici olarak engelleyebileceğinin araştırıldığı bir başka hayvan deneyi çalışmasında ise farelerin dişleri çekilip sodyum bikarbonat çekim soketlerine yerleştirilmiştir. Soketlerde MRONJ oluşmadığı bildirilmiştir⁶⁴.

Kanser hastalarında cerrahi işlemler öncesinde intravenöz bifosfonat kesilmesi hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır. Ancak nekroz geliştiği durumda onkolog tarafından yumuşak doku iyileşmesi oluşana kadar ilaç tedavisi durdurulabilmektedir. Kesin tanısı konulmuş MRONJ hastalarında esas amaç ağrı oluşumunu yok etmek, yumuşak ve sert dokudaki enfeksiyonu kontrol altına almak ve kemik nekrozunu minimum düzeye indirmektir. Bu nedenle MRONJ olan hastalarda dentoalveoler cerrahi işlemlerden kaçınılmalıdır. Çünkü işlem sonrası cerrahi nekroza maruz kalmış alanların oluşabileceği bildirilmiştir^{34,11}. Ristow ve ark.'nın yaptığı çalışmada, konservatif tedavinin uygulandığı vakalarda başarı oranı %20 iken cerrahi tedavi olgularında başarı oranının %85 olduğu bildirilmiştir²⁷.

Ancak patolojik fraktür görülen veya sık sık alevlenme geçiren evre 3 hastalarda mandibula rezeksiyonu uygun görülmektedir. Maksillada durum bir miktar daha komplikedir çünkü maksillanın antrumlarla ilişkisi schneiderian membranının debridmanını da zorunlu kılmaktadır ayrıca obturatör gerekli olabilmektedir. Defekt kapatmak için kas flebi, yağ doku veya vücudun başka bir bölgesinde alınan serbest doku flebi gerekli olabilmektedir⁶⁵. Hiperbarik oksijen tedavisi de MRONJ hastalarında profilaktik olarak olmasa da etkili olabilmektedir. Hiperbarik oksijen tedavisinin etkisi ise yeni kapillerlerin oluşumunun sağlanması ve bu sayede özellikle nekrotik kemiğin merkezine ulaşmayan oksijen gradientini kademeli olarak artırmaktadır. Bu etkiyi makrofajların reseptörleri ile anjiyojenik faktörler ve sitokinler aracılığıyla yapmaktadır. Ancak yine de osteoradyonekroz ve diyabetik ülser durumlarında MRONJ vakalarına göre daha efektif ve anlamlı endikasyona sahiptir^{19,66}.

Kanser için intravenöz bifosfonat kullanan hastalarda kanserin kendisinin sebep olduğu down-regülasyon büyük problem yaratmaktadır. Normal doku hemostazını büyük oranda baskılayıp hemostazın kendi patolojik dokularında toplanmasını sağlamaktadırlar. Malign hiperkalsemi buna bir örnektir ve kesinlikle bifosfonat endikasyonuna sahiptir. Bu bir paraneoplastik olgudur. İntravenöz bifosfonatların 3 primer endikasyonu multiple myelom, metastatik göğüs kanseri ve metastatik prostat kanseridir. Bunların dışındaki vakalarda da doku iyileşmesi ister istemez bozulmaktadır. Kemoterapi endike olabilmektedir ancak kemoterapi tek başına osteonekrotik değişikliklere sebep olmamaktadır ve geri dönüşlüdür⁶⁷.

Dental problemler de MRONJ riskine sahiptirler. Dental apse, aktif periodontit ve oklüzal travma bunlardan en sık karşılaşılanlardır. Özellikle aktif periodontitis, bakterilerin kemik yıkımı sebebiyle rezorpsiyonun apozisyona baskın olmasına sebep olur ancak bifosfonatlar bu durumu tersine çevirirler ve bozulmuş ve enfekte kemiğin yıkımını engelleyip osteonekroz için uygun du-

rum oluştururlar. Ayrıca yapılan bir çalışmada MRONJ hastalarının %84'ünün aktif periodontitis kaynaklı olduğu belirtilmiştir. Kendiliğinden gelişen yaklaşık ¼ oranında MRONJ vakaları da bulunmaktadır. Ancak genellikle bir dental işlem sebebiyle kemiğe uygulanan cerrahi travma ve buna bağlı olarak enflamatuar süreç kaynaklıdır. Bu süreçler de remodelling ve rezorpsiyon süreçleridir⁶⁸. Bifosfonatlar antirezorptif etki gösterip nekrotik kemiğin elimine edilmesini engeller ve bu nekrotik kemik de nöral innervasyona sahip olmadığı için ağrılı değildir. Ancak bakterilere bağlı sekonder enfeksiyon ve ağrı riski de göz önünde bulundurulmalıdır. Genel bir kural olarak bifosfonat tedavisine başlanması planlanan kanser hastası veya osteoporotik hastaların ağız bakım işlemleri 3 aydan kısa sürede bitirilmeye çalışılmalıdır. Hastanın ağız bakım alışkanlıklarına göre radikal davranmak da gerekli olabilmektedir. Ayrıca acil olarak bifosfonata başlaması gereken kanser hastalarında ise tedavi bekletilmez ve tek dozda bile osteonekroz oluşabileceği ve her dozda osteonekroz riskinin arttığı söylenmelidir. Yine de genellikle 3. ve daha fazla sayıdaki dozlar osteonekroz oluştururlar¹¹.

Aktif bifosfonat kullanan hastalarda da ilk olarak oral mi yoksa IV mi kullanıldığı sorulmalıdır. Daha sonra da genel intraoral muayene yapılmalıdır. Dişeti çekilmeleri, mobilite, kemik ağrısı, fistül varlığı, şişlikler değerlendirildikten sonra yüksek riske sahip torus, eksostoz ve mandibular lingual kortekse dikkat edilmelidir. Travmalardan uzak tutulmaya çalışılmalıdır. Radyografide ise artmış kemik yoğunluğu ve osteolizis görünümünde düzensiz radyolüensiler değerlendirilmelidir. Periodontal aralık ve lamina duraya özellikle bakılmalıdır. Çünkü periodontal ligaman genişlemesi veya sklerozu, lamina dura kaybı evre 0 bifosfonat toksisitesi göstergelerinde sayılmaktadır. Hastalarda elektif cerrahi işlemlerden olabildiğince kaçınılsa da 3. ve 4. derece mobil dişlerin çekim endikasyonu bulunmaktadır. Profilaktik ve postoperatif antibiyotik kullanımı gerekli olabilmektedir. Bundan daha az mobil dişler mümkünse splintlenmelidir. IV bifosfonatların kesilmesi ise yalnızca medikal onkolog tarafından yapılabilmektedir.

Diş hekimine burada düşen görev osteonekroz oluşumuna sebep olabilecek faktörleri elimine etmek ve ağrı ile enfeksiyonu kontrol altına almaktır⁶⁹.

Günümüzde bifosfonatlar osteopenik hastalarda osteoporözün ilerlemesini durdurmak amacıyla da reçete edilmektedir. En çok kullanılan ilaçlar ticari isimleriyle Fosamax (Alendronik Asit), Zometa (Zoledronik Asit) ve Bonivadur (İbandronik Asit). Bu ilaçlar oral yolla alınmaktadır ve alendronik asit aralarında en çok MRONJ oluşturan bifosfonat türüdür. Çünkü bu ilacın yarı ömrü 10 yıla kadar bile çıkabilmektedir. Etidronat ve tiludronat ise yalnızca Paget hastalığı için endikedir ve literatürde MRONJ oluşturduğuna rastlanmamıştır⁷⁰.

Oral yolla bifosfonat alan hastalarda MRONJ riskini artıran temel 3 faktör; bifosfonat tedavi süresi, özellikle prednizon olmak üzere steroidlerle desteklenmiş bifosfonat kullanımı ve methotreksat ile bifosfonat kullanımınıdır. Prednizon ve methotreksat özellikle romatoloji hastalarında endikedir. Steroidler kollajen yıkımı üzerinde etkilidir. Methotreksat ise meduller kök hücrelerin ve osteoklastların üzerinde etkilidir. Özellikle postmenapozal dönemdeki kadın hastalara yazılan bifosfonatların sayısı belirgin ölçüde artmaktadır. Oral bifosfonat kullanımı 2 yıldan az olduğunda minimal oranda riske sahipken 2 yılı geçen kullanımı MRONJ riskini artırmaktadır. 7 yıl ve üstünde bifosfonat kullanımlarının sonuçları ise çok daha kötü olabilmektedir. Bu bifosfonatların steroidlerle beraber alınması ise riski artırmaktadır. Genelde kadın hastaların romatoid artrit, lupus eritematozus gibi immünolojik rahatsızlıkları sebebiyle steroid kullanmaları gerekli olabilmektedir. Bu da MRONJ riskini belirgin ölçüde artırmaktadır¹⁰.

Risk faktörlerini belirlemede önemli yollardan biri de bifosfonatların neden olduğu kemik iyileşmesinin sistemik baskılanmasına yaklaşık olarak oranlanan CTX olarak da bilinen serum testidir (Tablo 3)⁷¹.

Tablo 3: Oral Bifosfonat Kullanan Hastaların Laboratuvar Risk Değerlendirmesi

CTX değeri	Osteonekroz Riski
≥ 150 pg/ml	Yok
126-149 pg/ml	Düşük
100-125 pg/ml	Orta
<100 pg/ml	Yüksek

Kemik remodellingi, idrar ve kanda bulunan, kemik dönüşüm/yenilenme markerlarıyla değerlendirilebilir. Alkalen fosfataz ve osteokalsin kemik apozisyonu için belirteçlerdir. Ancak MRONJ kemik formasyonu ile değil rezorpsiyonu ile ilgili bir durumdur. Serum CTX seviyesi rezorpsiyonun en önemli belirteçidir^{72,73}. Serum CTX seviyesi birkaç günden 2 haftaya kadar kemikte olan değişiklikleri belirleyip bir referans oluşturabilir. Kemik mineral yoğunluğu, basit bir testtir ve rezorpsiyon değerlendirilmesi için geç sonuç verir. Ayrıca sadece bölgesel kemik değerlendirilmesi için yararlıdır⁷⁴. Serum CTX ise özellikle rezorpsiyonun yenilenen kemik miktarıyla oranının değerlendirilmesinde yararlıdır.

CTX tip 1 kollajenin karışık zincirindeki C-terminal telopeptidin serum seviyesini ölçmektedir. Kollajen peptid zincirinin sonunda karboksil atomu rezorpsiyonla bölünür. Kemik aminle sonlanan peptid zincirinde osteoklastik kemik rezorpsiyonu sonucu indirgenmiş kollajen ürünler oluşur. Bunlar tip 1 kollajenin N-terminal telopeptidi (NTx) olarak adlandırılır. Rosen ve ark. CTX'in kemik rezorpsiyonu ve antirezorptif tedavinin etkisiyle yakın ilişkide olduğunu göstermişlerdir [72]. CTX sadece bir rehber olarak işlev görür ve yalnızca oral olarak bifosfonat kullanımlarında endikedir. Aynı zamanda kanser hastaları ve bifosfonat ile kombine prednizon veya methotreksat kullanan hastalar için de bir belirteç değildir. CTX seviyesi 7 yıldan uzun süredir bifosfonat kullanan hastalarda, hastaların 6 ila 9 aylık zaman kadar ilaç kullanımını kesmesiyle 150 pg/ml'nin üstüne çıkabilir ancak seviyesi kendiliğinden tekrar değişiklik gösterip düşebilir. Bu hekimde şüphe uyandırmamalıdır. Çünkü kemik iliği

baskılanması bittiği için tekrar osteoklastik aktiviteye bağlı olarak düşebilir^{75,76}.

Sonuç olarak, 2 yıldan az süreyle oral bifosfonat kullanan hastalar diş hekimleri, periodontologlar ve oral ve maksillofasiyal cerrahlar tarafından yapılacak işlemler açısından risk taşımazlar. Dental implant tedavisi için ise aynı durum geçerli değildir. İlacın doz ayarlaması, bırakılması veya ilacı ara verilmesi mantıklı olabilmektedir. CTX değeri 6 aylık ilaç bırakılması sonucu ölçülmelidir ve 125 pg/ml üstündeyse işlem yapıp 3 ay sonra tekrar ilacı başlanmalıdır⁷¹.

Kaynaklar

- Rogers MJ, Watts DJ, Russell RGG. Overview of bisphosphonates. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society* 1997; 80(S8):1652-1660.
- Kanis JA, Gertz B, Singer F, Ortolani S. Rationale for the use of alendronate in osteoporosis. *Osteoporosis international* 1995; 5(1):1-13.
- Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *Journal of oral and maxillofacial surgery* 2005; 63(11):1567-1575.
- Filleul O, Crompton E, Saussez S. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a review of 2,400 patient cases. *Journal of cancer research and clinical oncology* 2010; 136(8):1117-1124.
- Ferlito S, Liardo C, Puzzo S. Dental extractions in patient treated with intravenous bisphosphonates and risk of osteonecrosis of jaws: presentation of a preventive protocol and case series. *Minerva stomatologica* 2010; 59(11-12):593-601.
- Marx RE. Oral & intravenous bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: History, etiology, prevention, and treatment. Quintessence Publishing Company; 2007.
- Russell RGG, Xia Z, Dunford JE, Oppermann U, Kwaasi A, Hulley PA, et al. Bisphosphonates: an update on mechanisms of action and how these relate to clinical efficacy. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2007; 1117(1):209-257.
- Rosella D, Papi P, Giardino R, Cicalini E, Piccoli L, Pompa GJJoSoP, et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Clinical and practical guidelines. 2016; 6(2):97.
- Dixon RJDR. Bone turnover in elderly canine mandible and tibia. 1997; 76:336.
- Tanna N, Steel C, Stagnell S, Bailey E. Awareness of medication related osteonecrosis of the jaws (Mronj) amongst general dental practitioners. *British dental journal* 2017; 222(2):121.
- Van den Wyngaert T, Huizing MT, Fossion E, Vermorken JB. Bisphosphonates in oncology: rising stars or fallen heroes. *The oncologist* 2009; 14(2):181-191.
- Baqain ZH, Sawair FA, Tamimi Z, Bsoul N, Al Edwan G, Almasad JK, et al. Osteonecrosis of jaws related to intravenous bisphosphonates: the experience of a Jordanian teaching hospital. *The Annals of The Royal College of Surgeons of England* 2010; 92(6):489-494.
- Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw—2014 update. *Journal of oral and maxillofacial surgery* 2014; 72(10):1938-1956.
- Gürbüz-Urvasızoğlu G, Saruhan N, Ataol MJIJoCO, Surgery M. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws (Mronj) Induced by Incompatible Complete Removable Denture: A Case Report. 2017; 3(2):7.
- Malden N, Beltes C, Lopes V. Dental extractions and bisphosphonates: the assessment, consent and management, a proposed algorithm. *British dental journal* 2009; 206(2):93.
- Saia G, Blandamura S, Bettini G, Tronchet A, Totola A, Bedogni G, et al. Occurrence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw after surgical tooth extraction. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2010; 68(4):797-804.
- Mücke T, Krestan CR, Mitchell DA, Kirschke JS, Wutzl A. Bisphosphonate and medication-related osteonecrosis of the jaw: a review. In: *Seminars in musculoskeletal radiology*: Thieme Medical Publishers; 2016. pp. 305-314.
- Ferlito S, Puzzo S, Liardo C. Preventive protocol for tooth extractions in patients treated with zoledronate: a case series. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2011; 69(6):e1-e4.
- Sharma D, Ivanovski S, Slevin M, Hamlet S, Pop TS, Brinzaniuc K, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of jaw (BRONJ): diagnostic criteria and possible pathogenic mechanisms of an unexpected anti-angiogenic side effect. *Vascular cell* 2013; 5(1):1.
- Ruggiero SL. Guidelines for the diagnosis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Clinical cases in mineral and bone metabolism* 2007; 4(1):37.
- AHMADOV R, KARACAOĞLU F, AKKAYA M. Diş Hekimlerinin Bisfosfonatlar ve Bisfosfonat İlişkili Çene Nekrozu Hakkında Bilgi, Düşünce ve Davranışlarının Değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri Dishekimliği Bilimleri Dergisi* 2018; 24(2).
- Woolorton E. Patients receiving intravenous bisphosphonates should avoid invasive dental procedures. *Canadian Medical Association Journal* 2005; 172(13):1684-1684.
- Mozzati M, Arata V, Gallesio G, Carossa S. Tooth extraction and oral bisphosphonates: comparison of different surgical protocols. *Joint, bone, spine: revue du rhumatisme* 2011; 78(6):647-648.
- Ristow O, Pautke C. Auto-fluorescence of the bone and its use for delineation of bone necrosis. *International journal of oral and maxillofacial surgery* 2014; 43(11):1391-1393.
- Fleisher KE, Doty S, Kottal S, Phelan J, Norman RG, Glickman RS. Tetracycline-guided debridement and cone beam computed tomography for the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a technical note. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2008; 66(12):2646-2653.
- Pautke C, Bauer F, Tischer T, Kreutzer K, Weitz J, Kesting M, et al. Fluorescence-guided bone resection in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2009; 67(3):471-476.
- Ristow O, Otto S, Troeltzsch M, Hohlweg-Majert B, Pautke C. Treatment perspectives for medication-related osteonecrosis of the jaw (Mronj). *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery* 2015; 43(2):290-293.
- Otto S, Schreyer C, Hafner S, Mast G, Ehrenfeld M, Stürzenbaum S, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws—characteristics, risk factors, clinical features, localization and impact on oncological treatment. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery* 2012; 40(4):303-309.
- Di Lorenzo S, Trapassi A, Corradino B, Cordova A. Histology of the oral mucosa in patients with BRONJ at III stage: a microscopic study proves the unsuitability of local mucosal flaps. *Journal of clinical medicine research* 2013; 5(1):22.
- Lemound J, Eckardt A, Kokemüller H, von See C, Voss PJ, Tavassol F, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the mandible: reliable soft tissue reconstruction using a local myofascial flap. *Clinical oral investigations* 2012; 16(4):1143-1152.
- Mast G, Otto S, Mücke T, Schreyer C, Bissinger O, Kolk A, et al. Incidence of maxillary sinusitis and oro-antral fistulae in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery* 2012; 40(7):568-571.
- Ristow O, Rückschloß T, Bodem J, Berger M, Bodem E, Kargus S, et al. Double-layer closure techniques after bone surgery of medication-related osteonecrosis of the jaw—A single center cohort study. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery* 2018; 46(5):815-824.
- Rotaru H, Kim M-K, Kim S-G, Park Y-W. Pedicled buccal fat pad flap as a reliable surgical strategy for the treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2015; 73(3):437-442.
- Lemound J, Muecke T, Zeller A-N, Lichtenstein J, Eckardt A, Gellrich N-C. Nasolabial flap improves healing in medication-related osteonecrosis of the jaw. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2018; 76(4):877-885.
- Kyrgidis A, Toulis K. Denosumab-related osteonecrosis of the jaws. *Osteoporosis international* 2011; 22(1):369-370.
- Kim J-W, Kim S-J, Kim M-R. Leucocyte-rich and platelet-rich fibrin for the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a prospective feasibility study. *British journal of oral and maxillofacial surgery* 2014; 52(9):854-859.
- Cano-Durán JA, Peña-Cardelles J-F, Ortega-Concepción D, Paredes-Rodríguez VM, García-Riart M, López-Quiles J. The role of Leucocyte-rich and platelet-rich fibrin (L-PRF) in the treatment of the medication-related osteonecrosis of the jaws (Mronj). *Journal of clinical and experimental dentistry* 2017; 9(8):e1051.
- Sarkarat F, Motamedi MHK, Jahanbani J, Sepehri D, Kahali R, Nematollahi Z. Platelet-rich plasma in treatment of zoledronic acid-induced bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Trauma monthly* 2014; 19(2).
- Ciccù M, Herford AS, Juodžbalys G, Stoffella E. Recombinant human bone morphogenetic protein type 2 application for a possible treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Journal of Craniofacial Surgery* 2012; 23(3):784-788.
- Ogata K, Katagiri W, Osugi M, Kawai T, Sugimura Y, Hibi H, et al. Evaluation of the therapeutic effects of conditioned media from mesenchymal stem cells in a rat bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw-like model. *Bone* 2015; 74:95-105.
- Kim J-W, Kim S-J, Kim M-R. Simultaneous application of bone morphogenetic protein-2 and platelet-rich fibrin for the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of jaw. *Journal of Oral Implantology* 2016; 42(2):205-208.
- Cella L, Oppici A, Arbasi M, Moretto M, Piepoli M, Vallisa D, et al. Autologous bone marrow stem cell intralésional transplantation repairing bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw. *Head & face medicine* 2011; 7(1):16.
- Kikūri T, Kim I, Yamaza T, Akiyama K, Zhang Q, Li Y, et al. Cell-based immunotherapy with mesenchymal stem cells cures bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw-like disease in mice. *Journal of Bone and Mineral Research* 2010; 25(7):1668-1679.
- Fornaini C, Cella L, Oppici A, Parlatore A, Clini F, Fontana M, et al. Laser and Platelet-Rich Plasma to treat Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws (Mronj): a case report. *Laser therapy* 2017; 26(3):223-227.
- Vescovi P, Meleti M, Merigo E, Manfredi M, Fornaini C, Guidotti R, et al. Case series of 589 tooth extractions in patients under bisphosphonates therapy. Proposal of a clinical protocol supported by Nd: YAG low-level laser therapy. *Medicina oral, patologia oral y cirugía bucal* 2013; 18(4):e680.
- Vescovi P, Manfredi M, Merigo E, Meleti M, Fornaini C, Rocca J-P, et al. Surgical approach with Er: YAG laser on osteonecrosis of the jaws (ONJ) in patients under bisphosphonate therapy (BPT). *Lasers in medical science* 2010; 25(1):101.
- Romeo U, Galanakis A, Marias C, Vecchio AD, Tenore G, Palaia G, et al. Observation of pain control in patients with bisphosphonate-induced osteonecrosis using low level laser the-

Kaynaklar

- rapy: preliminary results. *Photomedicine and Laser Surgery* 2011; 29(7):447-452.
48. Blus C, Giannelli G, Szmukler-Moncler S, Orru G. Treatment of medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) with ultrasonic piezoelectric bone surgery. A case series of 20 treated sites. *Oral and maxillofacial surgery* 2017; 21(1):41-48.
49. Ghurye S, Kwok J, Thakrar P, Patel V. The use of piezoelectric surgical debridement in the management of bisphosphonate osteonecrosis of the jaw: a case report. *Oral Surgery* 2017; 10(4):e71-e76.
50. Freiburger JJ, Padilla-Burgos R, Chhoeu AH, Kraft KH, Boneta O, Moon R, et al. Hyperbaric oxygen treatment and bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a case series. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2007; 65(7):1321-1327.
51. Shimura K, Shimazaki C, Taniguchi K, Akamatsu S, Okamoto M, Uchida R, et al. Hyperbaric oxygen in addition to antibiotic therapy is effective for bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw in a patient with multiple myeloma. *International journal of hematology* 2006; 84(4):343-345.
52. Fatema CN, Sato J, Yamazaki Y, Hata H, Hattori N, Shiga T, et al. FDG-PET may predict the effectiveness of hyperbaric oxygen therapy in a patient with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: report of a case. *Odontology* 2015; 103(1):105-108.
53. Yamazaki Y, Kitagawa Y, Hata H, Abe T, Murai C, Shiga T, et al. Use of FDG PET to evaluate hyperbaric oxygen therapy for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Clinical nuclear medicine* 2010; 35(8):590-591.
54. Agrillo A, Filiaci F, Ramieri V, Riccardi E, Quarato D, Rinna C, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): 5 year experience in the treatment of 131 cases with ozone therapy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012; 16(12):1741-1747.
55. Agrillo A, Ungari C, Filiaci F, Priore P, Iannetti G. Ozone therapy in the treatment of avascular bisphosphonate-related jaw osteonecrosis. *Journal of Craniofacial Surgery* 2007; 18(5):1071-1075.
56. Kwon Y-D, Lee D-W, Choi B-J, Lee J-W, Kim D-Y. Short-term teriparatide therapy as an adjunctive modality for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Osteoporosis International* 2012; 23(11):2721-2725.
57. Lee JJ, Cheng SJ, Jeng JH, Chiang CP, Lau HP, Kok SH. Successful treatment of advanced bisphosphonate-related osteonecrosis of the mandible with adjunctive teriparatide therapy. *Head & neck* 2011; 33(9):1366-1371.
58. Doh R-M, Park H-J, Rhee Y, Kim HS, Huh J, Park W. Teriparatide therapy for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw associated with dental implants. *Implant dentistry* 2015; 24(2):222-226.
59. Keskinruzgar A, Bozdağ Z, Aras MH, Demir T, Yolcu U, Cetiner S. Histopathological effects of teriparatide in medication-related osteonecrosis of the jaw: an animal study. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2016; 74(1):68-78.
60. Owosho AA, Estilo CL, Huryn JM, Yom SK. Pentoxifylline and tocopherol in the management of cancer patients with medication-related osteonecrosis of the jaw: an observational retrospective study of initial case series. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology* 2016; 122(4):455-459.
61. Magremanne M, Reycherl H. Pentoxifylline and Tocopherol in the Treatment of Yearly Zoledronic Acid-Related Osteonecrosis of the Jaw in a Corticosteroid-Induced Osteoporosis. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2014; 72(2):334-337.
62. Hokoço A, Christensen R, Chung EM, Sung EC, Felsenfeld AL, Sayre JW, et al. Increased prevalence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw with vitamin D deficiency in rats. *Journal of bone and mineral research* 2010; 25(6):1337-1349.
63. Yanık S, Aras MH, Erkiş S, Bozdağ Z, Demir T, Cetiner S. Histopathological features of bisphosphonates related osteonecrosis of the jaw in rats with and without vitamin d supplementation. *Archives of oral biology* 2016; 65:59-65.
64. Dayisoğlu EH, Ünğör C, Tosun E, Ersöz S, Duman MK, Taskesen F, et al. Does an alkaline environment prevent the development of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw? An experimental study in rats. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology* 2014; 117(3):329-334.
65. Carlson ER, Basile JD, JoO, Surgery M. The role of surgical resection in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. 2009; 67(5):85-95.
66. Biçer AZY. Bifosfonatlar ve çenelerde görülen osteonekroz. *Acta Odontologica Turcica* 2013; 30(1):35-38.
67. Hillner BE, Ingle JN, Chlebowski RT, Gralow J, Yee GC, Janjan NA, et al. American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. 2003; 21(21):4042-4057.
68. Ruppel K, Ottaviani G, Gobbo M, Contardo L, Tirelli G, Vescovi P, et al. A systematic review of therapeutical approaches in bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Oral oncology* 2014; 50(11):1049-1057.
69. ERSAN NJTKJoO, Topics MR-S. Bifosfonat Kullanımı ve Cerrahi İşlem Gereken Hastalarda Yaklaşım. 2015; 1(1):63-70.
70. Devogelaer J-P, Malghem J, Stasse P, De Deuxchaisnes CNJB. Biological and radiological responses to oral etidronate and tiludronate in Paget's disease of bone. 1997; 20(3):259-261.
71. Marx RE, Cillo Jr JE, Ulloa JJ. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2007; 65(12):2397-2410.
72. Rosen H, Moses A, Garber J, Ilpoutajfe I, Ross D, Lee S, et al. 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. *Calcified tissue international* 2000; 66(2):100-103.
73. 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 oncology* 2008; 44(11):1088-1089.
74. Baim S, Miller PD. Perspective: assessing the clinical utility of serum CTX in postmenopausal osteoporosis and its use in predicting risk of osteonecrosis of the jaw. *Journal of bone and mineral research* 2009; 24(4):561-574.
75. Kwon Y-D, Kim D-Y, Ohe J-Y, Yoo J-Y, Walter C. Correlation between serum C-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen and staging of oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2009; 67(12):2644-2648.
76. Kwon Y-D, Kim Y-R, Choi B-J, Lee D-W, Kim D-Y. Oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: Favorable outcome after bisphosphonate holiday. *Quintessence International* 2009; 40(4).