



## **İlaça Bağlı Olarak Çene Kemiklerinde Görülen Osteonekrozda Dental Yönetim ve Güncel Tedavi Yaklaşımları: Derleme**

### ***Dental Management in Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws and Current Treatment Approachs: Review***

**Ayşem Yurtseven Günay<sup>1</sup> , Gülsüm Ak<sup>1</sup> **

<sup>1</sup> İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi  
Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı,  
İstanbul, Türkiye

ORCID: A.Y.G. 0000-0002-1161-1005;  
G.A. 0000-0002-3339-1568

**Sorumlu yazar/Corresponding author:**

Ayşem Yurtseven Günay,  
İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız,  
Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı,  
İstanbul, Türkiye  
E-posta: aysem.yurtsevengunay@istanbul.edu.tr

**Başvuru/Submitted:** 19.03.2020

**Kabul/Accepted:** 09.06.2020

**Atıf/Citation:** Yurtseven Gunay A, Ak G. Dental Management in Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws and Current Treatment Approachs: Review. Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi 2020; 3(2): 81-92.  
<https://doi.org/10.26650/JARHS2020-706253>

#### **ÖZ**

Günümüzde meme, prostat veya akciğer kanseri, hiperkalsemi, multipl myelom veya osteolitik yapıdaki metastatik lezyonların tedavisinde antirezorptif ve antianjiyojenik ilaçlar kullanılmaktadır. Bu hastalıklara ek olarak osteoporoz tedavisinde de kullanılabilirler. Bu ilaçların kullanımına bağlı olarak, maksilla ve mandibulada osteonekroz oluşabilmektedir. Bu derlemede; çenelerde ilaç kullanımına bağlı olarak gelişen osteonekrozların etiyojisi, risk faktörleri, klinik seyri, radyolojik özellikleri, güncel tedavi protokolleri ve ayrıca diş hekimi yaklaşımı hakkında bilgi vermeyi amaçladık.

**Anahtar Kelimeler:** İlaça bağlı gelişen çene kemiği osteonekrozu, antirezorptif ve antianjiyojenik ilaçlar, dental tedavi yaklaşımları

#### **ABSTRACT**

Today, antiresorptive and antiangiogenic drugs are used in the treatment of breast, prostate or lung cancer, hypercalcemia, multiple myeloma or osteolytic metastatic lesions. In addition to these diseases, they can also be used in the treatment of osteoporosis. Depending on the use of these drugs, osteonecrosis may occur in the maxilla and mandible. In this review, we aimed to provide information about the etiology, risk factors, clinical course, radiological features, current treatment protocols and dental approach of the osteonecrosis that develops due to drug use in the jaws.

**Keywords:** Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws, antiresorptive and antiangiogenic drugs, dental treatment approaches



## GİRİŞ

İlaça bağlı olarak çene kemiklerinde görülen osteonekroz baş-boyun radyoterapisi öyküsü bulunmayan ancak antianjiyojenik veya antirezorptif ilaç kullanan hastalarda görülen, maksillofasiyal bölgede 8 hafta içinde iyileşmeyen eksoze veya intraoral ya da ekstraoral fistül oluşumuyla gözlenen nekrotik kemik dokusudur. Nekrotik kemik gelişiminde etkili olan ilaçlar temel olarak antirezorptif ajanlar olan bifosfonatlar ve denosumab (Rank ligand inhibitörü) dir (1). Antianjiyojenik ajanlar arasından da çoğunlukla Bevasizumab ve Sunitinibdir (2).

Bifosfonat grubu ilaçlar ilk kez 1990'lı yıllarda osteoporoz tedavisinde ve tümörlerin kemik içerisinde gelişmesini yavaşlatmak amacıyla, hormon replasman tedavilerine alternatif olarak kullanılmaya başlamıştır (3).

Bifosfonatların kullanıldığı hastalıklar aşağıdaki gibi sıralanabilir:

1. Kemikte yüksek oranda metastaz yapan meme, prostat, akciğer kanserleri gibi kanserlerde intravenöz olarak kullanılır (4,5).

Malign tümör varlığında gelişebilen patolojik kırıklar, hiperkalsemi veya omurilik kanalının daralması gibi hayatı tehdit eden komplikasyonların azaltılması için kullanılır (6).

2. Kadınlarda postmenopozal dönemde osteoporoz için hem profilaktik, hem terapötik olarak kullanılır (7,8).
3. Fibröz displazi, Paget hastalığı, ankilozan spondilit gibi metabolik kemik hastalıklarının tedavi etmek için kullanılır (9,10).
4. Multipl myelomda, iskeletsel deformiteleri engellemek ve kemik yıkımına sebep olan metastatik lezyonları tedavi etmek amacıyla kullanılır.

Osteogenezis imperfekta tanısı koyulmuş pediatrik hastalarda, kemiğin frajilitesini azaltmak amacıyla kullanılır (11,12).

Bifosfonat grubu ilaçların yan etkileri arasında; çene kemiklerinde osteonekroz, özofagal inflamasyon, mide problemleri, ateş, grip bulguları, kaslarda ve/veya kemiklerde ağrılar sayılabilir (13).

RANK-L inhibitörlerinin aktivatör reseptörü olan, 2010'da FDA onayı alan, yeni bir ilaç olan Denosumab

ise; osteoporoz ile meme ve prostat kanserinin kemik metastazlarının tedavisinde kullanılmaktadır. Yarılanma ömrü 25-32 gün olup, bifosfonatların tersine kemiğe bağlanmaz ve kemik remodellingi üzerine etkileri tedavi bırakıldıktan 6 ay sonra geriler (2).

Antirezorptif ve antianjiyojenik ilaçların diş hekimleri açısından en ciddi yan etkisi olan çene kemiklerinin osteonekrozu, üzerinde devamlı olarak çalışılan önemli bir sorundur. İlaça bağlı çene kemiği osteonekrozu vakaları ilk olarak bifosfonat kullanımına bağlı olarak bildirilmiştir (14,15). Denosumab ise renal komplikasyonların oluşmaması amacıyla tercih edilen bir ilaçtır. Ancak çene kemiklerinde osteonekroz görülme olasılığı zoledronata benzer orandadır (zoledronate %1,3, denosumab %1,8) veya göreceli olarak yüksektir (zoledronat %1, denosumab %2) (2,16).

Bu derleme ile amacımız, çenelerde ilaca bağlı görülen osteonekroz gelişen hastalarda güncel yaklaşımları belirtmektir.

## İlaçların Etki Mekanizması

Klondronat veya etidronat gibi oral yolla kullanılan ve nitrojen içermeyen bifosfonatlar, osteoklastlar üzerinde apoptozisi tetikleyerek etki gösterirler (17). Alendronat, risedronat, pamidronat, zoledronat gibi ilaçlar ise daha güçlü etkileri olan, nitrojen içeren yeni nesil bifosfonatlardır. Bu ilaçlar kolesterol sentezinde görev alan farnesildifosfat enziminin sentezini inhibe ederek osteoklast inhibisyonunu sağlar (18). Böylece osteoklast fonksiyonu baskılanır. Bifosfonatlar osteoklastlara, hidroksiapatit ve aktif kemik yapımını uyarıcı bölgelere seçici olarak bağlanarak etki gösterir (19).

Bifosfonatların terapötik dozlarda kullanılması; osteoklastların rezorpsiyon yapmasını inhibe ederken, osteoblastların diferansiyasyon ve kemik deposisyonu yapmasını stimüle eder. Ancak bisfosfonat grubu ilaçların yüksek dozlarda kullanılmaları, osteoblastlar ve osteoklastlarda sitotoksik etki oluşturur. Böyle durumlarda kemik rejenerasyonu sağlanamamaktadır. Ayrıca remodelasyonun azalmasına bağlı olarak avasküler nekroz oluşma riski artar (20).

Bifosfonata bağlı osteonekrozun histolojik yapısı incelendiğinde aktif akut inflamasyonu olan alanlar ve nekrotik değişikliklerin yaygın olduğu alanlar ile bir-

likte, iltihabi ve nekrotik değişikliklerin olmadığı alanlar da mevcuttur. Nekrotik olmayan bölgelerde, Haversian kanallarından yoksun ve farklı derecelerde kalsifikasyon gösteren büyük kemik dokusu kitleleri görülür. Diğer alanlarda ise aktif kemik iltihabı, kemik spikülleri, osteoklast benzeri hücreler ve büyük kemik dokusu kayıpları izlenir. Bu alanlar çoğunlukla polimorfonükleer fagositler, plazma hücreleri, monositler ve lenfositler, asellüler nekroz, ince duvarlı ve dilate kan damarları ve bazofilik kemik spiküllerini içeren inflamasyon ile karakterizedir (21). Mikrobiyolojik incelemede baskın olarak Aktinomiçes, takiben Streptokok, Kandida, Stafilokok, Klebsiella, Eikenella, Haemophilus, Fusobacterium, Escherichia izole edilmiştir (22).

Denosumab ise osteoklastik kemik rezorpsiyonunun temel sitokini olan nükleer faktör kappa B ligandının reseptör aktivatörüne karşı insan kaynaklı monoklonal IgG2 antikorudur. 6 ayda bir subkutan enjeksiyon yoluyla uygulanır. Öncü osteoklast hücrelerinin farklılaşmasını ve fonksiyonunu inhibe eder (23).

İlaçların çene kemiklerinde özellikle kemik metabolizması döngüsünün daha yüksek olduğu alveolar kemikte nekroza sebep olduğu bildirilmektedir (24). Buna ek olarak oral mikrofloranın, periodontal aralık aracılığı ile çene kemikleri ile ilişkide olmasının ve çene kemiklerinin toruslar veya milohiyoid kenar gibi bölgelerinin travmaya maruz kalmasının da bu bölgelerde osteonekroz riskini arttırdığı düşünülmektedir (24,25).

Çene kemiklerinde osteonekroz, spontan ya da oral cerrahi işlemlere bağlı olarak gelişebilir. Hastaların %60'ında diş çekimi veya farklı cerrahi işlemler sonrası gelişebilirken, %40'ında spontan olarak gelişir (26). Spontan osteonekrozlarda prognoz daha kötüdür (27). Genellikle toruslar ya da mylohiyoid çıkıntı gibi çevre mukozanın ince olduğu bölgelerde gelişir (15,28).

### **İlaça Bağlı Olarak Çene Kemiklerinde Görülen Osteonekroz İnsidansı**

Bifosfonata bağlı çenelerde gelişen osteonekroz %65 oranında mandibulada, %26 oranında maksillada, %9 oranında da hem mandibula hem maksillada görülebilmektedir. Olguların 1/3'ünde ağrı yoktur. 2/3 oranı ile kadınlarda daha sık gözlenir (29).

Yapılan çalışmalara göre i.v. bifosfonat kullanımında, %0.8-%12 osteonekroz gelişim riski bildirilmiştir (19,30-32). Oral bifosfonat kullanımında ise risk oldukça düşüktür. Ancak uzun dönem [3 yıldan fazla (33)] ilaç kullanımında gelişebilir.

Denosumab ilişkili çene kemiği osteonekrozu insidansı %0-%4,7 arasında bildirilmektedir. 2012 yılında Saad F ve ark. 52 olguyu içeren Denosumab ilişkili çene kemiği osteonekrozu çalışmasında diş çekimine bağlı %59,6, oral enfeksiyona bağlı %50 oranında osteonekroz gelişimi rapor etmiştir (34). Lancet Onkoloji dergisinde yayınlanan denosumab ile ilgili klinik araştırmada da, hastaların sadece %1'inde çenede kemiklere kan akışının engellenmesi sonucu osteonekroz oluştuğu, %5'inde ise hipokalsemi gözlenmiştir (35).

### **Tanı Kriterleri**

Amerikan Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Birliği'ne göre ilaç kullanımına bağlı olarak çene kemiklerinde gelişen osteonekrozun kesin tanısı için şu kriterler gerekir: (1) devam eden ya da geçmişte uygulanmış antirezorptif veya antianjiyojenik ilaç tedavisi görmüş olmak, (2) eksoze nekrotik kemiğin en az 8 hafta süre ile var olması, (3) baş-boyun bölgesine önceden radyoterapi uygulanmamış olması (36).

Çene kemiklerinde gelişen osteonekrozun klinikteki en belirgin bulgusu, kokulu akıntı ve alveol kemiği nekrozudur (Resim 1-6). Ancak kemik hiçbir semptom göstermeden de eksoze olabilir. Çevre mukozada inflamasyon ve baskıda ağrı gözlenir. Hastaların şikayetleri genellikle ağrı, şişlik ve akıntıdır. Orofasiyal ağrı, trismus, enfeksiyon, dişlerde mobilite ve fistülizasyon da diğer sık rastlanan bulgulardır. Bazı olgularda künt bir ağrı, alt dudakta parestezi, anestezi, çenede büyüme hissi ya da oroantral fistül oluşmuş ise kronik sinüzit semptomları bulunabilir (37).

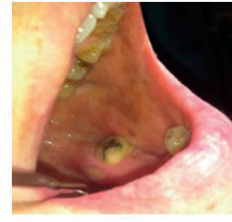
İlaça bağlı olarak çene kemiklerinde görülen osteonekrozun hem tanısında, hem de lezyon sınırlarının belirlenebilmesinde radyografik değerlendirmeler oldukça yardımcıdır. Panoramik radyografiler tanı için yeterli olmasalar da, kemikte lezyon varlığının kontrolü ve osteonekroz gelişmiş hastaların rutin muayeneleri için önerilirler (37,38). Kemikteki vaskülarizasyon değişikliklerini görüntüleme en başarılı yöntem olan



Resim 1



Resim 2



Resim 3



Resim 4



Resim 5



Resim 6

**Resim 1-6.** i.v. bifosfonat kullanımına bağlı gelişen çene kemiğinde osteonekrozların klinik görüntüleri

radyonükleotid görüntüleme (sintigrafi), erken tanı koyulmasında iyi bir alternatiftir. Tanıda en sık tercih edilen görüntüleme yöntemleri ise bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'dir. BT ile osteonekrozun kortikal ve trabeküler kemikteki yayılımı, sınırları, boyutları, komşu anatomik yapılarla ilişkisi detaylı olarak değerlendirilebilir. MRG ise yumuşak doku tutulumunda tercih edilir (39).

### Risk Faktörleri

İlaç kullanımına bağlı olarak çene kemiklerinde osteonekroz gelişmesinde rol oynayan risk faktörleri; ilaca bağlı, lokal ve demografik/sistemik risk faktörleri olmak üzere 3 başlıkta incelenir (33).

İlaça bağlı faktörler arasında ilacın çeşidi, uygulanma şekli, tedavi süresi değerlendirilir. Özellikle intravenöz kullanım, osteonekroz gelişme riskini arttırmaktadır (31,36).

Lokal faktörler arasında kötü ağız hijyeni, uyumsuz protezler, periodontal hastalıklar, abse oluşumu gibi dental enfeksiyonlar, diş çekimi, periodontal cerrahi, dental implant uygulamaları gibi cerrahi uygulamalar, travma yer alır. Bunların yanında palatinal veya lingual bölge yerleşimli torus veya kemik ekzostozları, mylohiyoid çıkıntının bulunduğu bölge gibi mukozanın ince olduğu alanlar riskli bölgelerdir (40,41).

Demografik/sistemik faktörler arasında ise 65 yaşın üzerinde olmak, cinsiyet (kadınlarda daha sık), yetersiz beslenme, diyabet, uzun süre kortikosteroid kullanımı, hipotiroidizm, bağ dokusu hastalıkları, östrojen tedavisi, alkol ve/veya sigara bağımlılığı, kanser tanısı, kanserle birlikte osteoporöz/osteopeni tanısı, kemoterapi, immünosupresyon, anemi, talasemi, pıhtılaşma bozuklukları, kan anomalileri, damarsal bozukluklar yer alır (42).

### Ayırıcı Tanı

İlaça bağlı olarak çene kemiklerinde gelişen osteonekrozun ayırıcı tanısında osteoradyonekroz, osteomyelit, alveolar osteit, herpes zoster enfeksiyonu ile ilişkili osteonekroz, nekrotizan ülseratif periodontitis, Paget hastalığı, multiple myelom, metastatik tümörler gibi lezyonlar değerlendirilir (2,43,44).

Kemik rezorpsiyonunun tek belirteci Serum C-terminal telopeptid (CTX)'dir (45). Serum CTX'ten özellikle osteopeni veya osteoporoz nedeniyle oral bifosfonat kullananlarda, suprese kemik rejenerasyon seviyesinin ölçülmesinde faydalanılır (46). Osteonekroz değerlendirilmesinde de bu test hekim için bir rehber olabilir. Ancak kesin bir sonuca varılması gerektiği göz önünde bulundurulmalıdır.

## Diş Hekimi Yaklaşımı

İlaça bağlı olarak çene kemiklerinde gelişen osteonekroza diş hekimi yaklaşımı 3 başlık altında toplanabilir (42):

1. Antirezorptif ve antianjiyojenik ilaç tedavisi gören veya önceden tedavi görmüş olan hastalarda çene kemiği osteonekrozu oluşmuş ise diş hekiminin yaklaşımı
2. Oral veya intravenöz ilaç tedavisi gören veya daha önce tedavi görmüş olan hastalarda çene kemiği osteonekrozu oluşmamış ise diş hekiminin yaklaşımı
3. İlaç tedavisi başlamadan önce diş hekiminin yaklaşımı

### 1- Antirezorptif ve antianjiyojenik ilaç tedavisi gören veya önceden tedavi görmüş olan hastalarda çene kemiği osteonekrozu oluşmuş ise diş hekiminin yaklaşımı

1. Detaylı oral muayene yapılır.
2. Hasta MRONJ açısından değerlendirilir:
  - a. 1-2 ay aralıkla periyodik klinik takip, 4-6 ay aralıkla radyografik inceleme yapılır.
  - b. Derecelendirme-evreleme yapılır.
  3. Gerekli görülür ise özel muayene tekniklerinden faydalanılır:
    - a. Sekonder enfeksiyon riskine karşı mikrobiyolojik kültür alınabilir.
    - b. Halitozis için değerlendirme yapılabilir.
  4. Cerrahi olmayan tedaviler uygulanabilir:
    - a. Periodontal ve dental sağlık optimum seviyeye getirilir.
    - b. Direkt kemikle ilgili yaralanmalardan kaçınılır ve kemiğe gelebilecek zararlar önlenir.
    - c. Vazokonstriktörlü lokal anestezi kullanımından kaçınılır.
    - d. Keskin kenarlı kuronlar, uyumsuz protezler ve konservatif restorasyonlar veya kemikte travma oluşturabilecek benzer durumlar ortadan kaldırılır.
    - e. Hareketli protez kullanımında mukozada travma oluşturabilecek mylohiyoid çıkıntı, palatinal veya lingual toruslar ve ekzostozların varlığı değerlendirilir.
    - f. 1. ve 2. derecede mobilitesi bulunan dişlerin, stabilitesi sağlanır.

g. Konservatif restorasyonlar ve protetik tedaviler uygulanabilir.

h. Ekspoze kemiği örtmek, çevre yumuşak dokuyu korumak, hasta konforunu sağlamak ve teröpatik ajanları uygulamak için akrilik stent ya da kişiye özel plak hazırlanabilir.

i. Diş çekimi gerektiğinde ilk sırada penisilin veya amoksisilin; penisilin alerjisi varsa klindamisin, eritromisin veya azitromisin; tedaviye yanıt alınmıyorsa metronidazol reçete edilir.

5. Profesyonel ağız hijyeni sağlanır ve hastaya hijyen eğitimi verilerek motivasyonu sağlanır.

6. MRONJ hakkında eğitim verilir.

7. Farmakolojik tedavi uygulanır:

a. Hasta değerlendirildikten sonra geniş spektrumlu antibiyotik reçete edilir. Ciddi enfeksiyon durumunda ampicilin, amoksisilin+klavulonik asit, metronidazol; penisilin alerjisi durumunda siprofloksasin+metronidazol, eritromisin+metronidazol; gerekli ise antifungal veya antiviral ajanlar reçete edilir.

b. Gerekli görülür ise antifungal ilaç reçete edilir.

c. Ağrı mevcutsa sistemik analjezik reçete edilir.

8. Nekrotik kemik mevcutsa cerrahi tedavi uygulanır:

a. Daha az travmatik olacak şekilde debridman ve/veya sökestrektomi, tercihen piezocerrahi ile uygulanır (33,47,48).

b. Vazokonstriktörlü lokal anestezi kullanımından kaçınılır.

c. Nekrotik kemiğin en az travmatik olacak şekilde, gerekli ise piezocerrahi kullanılarak, rezeksiyonu yapılır (33,47,48).

d. Gerekli ise parsiyel, marjinal veya segmental rezeksiyon yapılır ve takiben rekonstrüktif cerrahi uygulanır.

9. Nekrotik kemik mevcutsa alternatif tedavi uygulamaları da seçenektir. Düşük doz lazer tedavisinde He-Ne veya diyot lazer tercih edilir.

### 2- Oral veya intravenöz ilaç tedavisi gören veya daha önce tedavi görmüş olan hastalarda çene kemiği osteonekrozu oluşmamış ise diş hekiminin yaklaşımı

1. Erken evredeki MRONJ'un tanısı için:

(1) Hasta hikayesi alınarak kaydedilmeli. (2) 3-4

ay aralıklarla klinik takip yapılmalı. (3) 6 ay aralıklarla röntgen alınmalı. (4) Gerekli ise BT alınmalı. (5) Erken dönem değişimlerini tespit etmek için kemik sintigrafisi istenebilir.

Radyografik olarak MRONJ'da hastaların 2/3'sinde alveolar kemik etkilenmiştir. Kemik sklerozu, kemikte yıkım, lamina durada kalınlaşma, iyileşmeyen çekim soketleri, periodontal ligament aralığının genişlemesi, sökestr oluşumu, fistül, yumuşak dokuda kalınlaşma ve periostal yeni kemik oluşumu gözlenen radyografik değişikliklerdir. Kemikte oluşan sklerotik değişiklikler ilerleyerek mandibular kanalda daralmaya yol açabilir (49,50).

Diş çekimi gerekli ise:

a. Aktif olarak onkolojik dozda i.v. antirezorptif ilaç kullanan hastalarda acil olmayan diş çekimleri, alveoloplasti, dental implantlar gibi işlemler uygulanmamalıdır.

b. i.v. bifosfonat kullanan hastalarda diş çekimi ertelenemiyor ise, takip eden onkolog ile konsültasyon sonucuna göre diş çekimi öncesi ve sonrasında 1-3 ay bifosfonat kullanımına ara verilir. Doku iyileşmesi gerçekleşene kadar (6-8 hafta) ilaç kullanımına başlanmaz.

c. Diş çekiminden 5 gün önce geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine başlanarak çekimden sonra 20 gün tedavi devam ettirilir. Doku iyileşmesi döneminde topikal klorheksidin glukonat içerikli gargaralar uygulanır.

d. Çekim sırasında ve 1 hafta sonrasında düşük doz lazer tedavisi uygulanır. 1 dk süre ile 5 (en az 3) topikal uygulama yapılmalıdır. Bu tedavi doku rejenerasyonunu ve bölgedeki bakteri kolonizasyonunun azalmasını sağlar.

2. Detaylı oral muayene yapılır.

a. Dişlerde furkasyon defekti varlığı, fistül varlığı, yumuşak dokuda şişlik, daha önce sağlıklı olan dişlerde mobilite varlığı, kemik hasarı dikkatle değerlendirilir.

b. Tanı koyulamayan oral ağrı ve dizestezilerin varlığı değerlendirilir.

3. Optimal periodontal ve dental sağlığı sağlamak ve korumak için:

a. Kemikte direkt travma oluşturabilecek dental

uygulamalardan (preprotetik/implant öncesi kemik cerrahileri, dental implant uygulamaları, apikal lezyonlu olmayan, hafif mobilitesi bulunan dişlerin çekimi, ileri periodontal cerrahiler (51) kaçınılır.

b. Vazokonstriktör içeren lokal anestezikler tercih edilmez.

c. Tespit edilen lokal risk faktörleri ortadan kaldırılır.

d. Hareketli protez kullanımında mukozada travma oluşturabilecek mylohiyoid çıkıntı, palatinal veya lingual toruslar ve ekzostozların varlığı değerlendirilerek; protezlerde gerekli düzenlemeler yapılır.

e. 1. ve 2. derecede mobilite gösteren dişlerin stabilizasyonu sağlanır.

f. Konservatif, protetik ve endodontik tedaviler gibi cerrahi olmayan tedavilerin uygulanmasında sakınca yoktur. Cerrahi olmayan başlangıç periodontal tedaviler uygulanabilir (52).

4. Profesyonel ağız hijyeni sağlanır ve sürdürmesi için hastaya eğitim verilir.

5. Hastaya MRONJ hakkında eğitim verilir.

### 3- İlaç tedavisi başlamadan önce diş hekiminin yaklaşımı

1. İntraoral sert ve yumuşak dokular detaylı olarak muayene edilir.

2. Radyografi alınarak tüm dişler ve çene kemikleri değerlendirilir.

3. Optimal periodontal ve dental sağlığın sağlanması için:

a. Parsiyel mukoza retansiyonlu, ileri derecede periodontal kaybı olan, restoratif tekniklerle tedavi edilemeyen, prognozu kötü olan dişler çekilir.

b. Pediatrik hastalarda mobil süt dişleri çekilir.

c. 1. ve 2. derecede mobilite gösteren dişlerin stabilizasyonu sağlanır.

d. Kronik apikal periodontal lezyonu olan dişlere endodontik tedavi yapılır.

e. Gerekli görülen konservatif ve protetik restorasyonlar yapılır.

f. Hareketli protez varlığında mukozada travma oluşturabilecek bölgelerin kontrolü yapılır.

g. Keskin kenarlı kuronlar, uyumsuz protezler veya konservatif restorasyonlar gibi lokal risk faktörleri ortadan kaldırılır.

4. Optimal oral hijyenin sağlanması için;
- Detertraj yapılıdır.
  - Bireysel ağız bakımı sağlanır.
  - Antiseptikli ağız gargaraları kullanılır.
  - Lokal florid uygulanır.
  - Ağız hijyeninin sağlanması ve korunmasında hasta motive edilir.
5. İlaç tedavisinin ertelenmesinde riskler ve faydalar değerlendirilir:
- Mümkünse tedavi süreci, periodontal ve dental sağlık optimumuna gelene kadar ertelenmelidir. Gerekli invaziv tedavileri takiben ortalama 3-4 haftalık iyileşme sürecinden sonra ilaç tedavisi başlamalıdır.
  - İlacın kesilmesinde hastayı takip eden doktor, onkolog, diş hekimi ve diğer tüm uzmanlar işbirliği içinde olmalıdır.
  - MRONJ ile ilgili hastaya eğitim verilir (42,53):
    - Bilgilendirici broşürler verilir.
    - İlaç tedavisi boyunca ve takiben 5 yıl süre ile kemik ile ilişkili invaziv dental işlemler yapılmamalıdır.
    - Tüm erken semptomları veya klinik bulgular kaydedilmelidir.
    - Hastalara rutin klinik ve radyolojik muayenelerin gerekliliği ve önemi, risk faktörleri ve genel dental sağlık konularında eğitim verilmelidir.

### Tedavi Yaklaşımları

Tedavi yaklaşımları, AAOMS'un ilaca bağlı çene kemiklerinde görülen osteonekroz olgularına yönelik olarak 2014 yılında yayımladığı bildiri hastalığın evresine göre belirlenmiştir (1,53,54).

- **Evre 0:** Nekrotik kemik olduğuna dair klinik bir bulgu yok, ancak non spesifik klinik bulgular ve semptomlar var ise; ağrı kesici ve antibiyotikler ile sistemik tedavi uygulanabilir.

- **Evre 1:** Ağız içinde üzeri mukoza ile örtülü olmayan nekrotik kemik var, ancak asemptomatik ve enfeksiyona dair bir bulgu yok ise; antibakteriyel ağız gargarası kullanımı, 3 ayda bir klinik takip ve hasta eğitimi ile devam eden ilaç tedavisi endikasyonu değerlendirilir.

- **Evre 2:** Ekspoze ve nekrotik kemik varlığıyla birlikte enfeksiyon bulguları, ağrı, eritem, pürülan eksuda (olmayabilir) var ise; oral antibiyotikler ile

sempomatik tedavi, antibakteriyel ağız gargarası, ağrı kontrolü uygulanır ve yumuşak doku irritasyonu için yüzeysel debridman yapılır.

- **Evre 3:** Ekspoze ve nekrotik kemik bulunan hastada ağrı, enfeksiyon ve şu bulgulardan birinin veya daha fazlasının bulunması: (1) alveolar kemikte geniş sınırlara yayılan ekspoze ve nekrotik kemik varlığı (mandibulanın inferior sınırı ve ramusu, maksillada maksiller sinüs ve zigomalar), (2) patolojik kırık, (3) ekstraoral fistül, (4) oral, antral/oral veya nazal bölgelerin etkilenmesi veya maksiller sinüs ön duvarı boyunca uzanan osteoliz. Bu evrede antibakteriyel ağız gargarası, antibiyotik uygulaması ve ağrı kontrolü, cerrahi debridman veya uzun dönem enfeksiyon ve ağrı oluşumu var ise rezeksiyon yapılabilir.

İlaca bağlı olarak çene kemiklerinde osteonekroz geliştiğinde başlangıç tedavisi konservatif metodlar olmalıdır. Bu metodlar antimikrobiyal ağız gargaları ve klinik olarak belirtilmişse antibiyotiklerin kullanımını, etkili ağız hijyeninin sağlanmasını veya yüzeysel kemik çıkıntılarının çıkarılmasını içerir.

Kalıcı semptomlar oluşursa veya ilk konservatif tedaviye rağmen fonksiyon olumsuz etkilenirse, agresif cerrahi girişimler (mukoza flep elevasyonu, nekrotik kemiğin blok rezeksiyonu veya yumuşak dokunun kapatılması) kullanılabilir. Ancak asemptomatik olgularda agresif cerrahi müdahale önerilmemektedir.

Ekspoze, nekrotik kemik alanındaki semptomatik dişlerin çekimi dikkatle değerlendirilmelidir çünkü diş çekimi, var olan nekrotik süreci agresif hale getirebilir. i.v. bifosfonatın kesilmesi kısa dönemde yarar sağlamaz. Ancak sistemik durum değerlendirilerek uzun dönem ilacı kesmek; var olan nekroz alanını sınırlamak, yeni nekroz alanları oluşma riskini ve klinik semptomları azaltmak için faydalı olabilir. Denosumab ise kemiğe bağlanmaz ve bu ilaçların kemik üzerindeki etkileri 6 ayda sonlanır. Devam eden ilaç tedavisinin riskleri ve faydaları onkolog, oral ve maksillofasiyal cerrahi uzmanı ve hastanın kendisi tarafından değerlendirilmelidir (33).

Antirezortif veya antianjiyojenik ilaç kullanan hastalarda dental implant uygulamaları ile ilgili kesin bir görüş birliği yoktur. Bazı çalışmalarda i.v. ilaç kullanan hastalarda, osteonekroz gelişimi tetiklendiği için

implant uygulamasının kontrendike olduğu bildirilmiştir (55-57). Ancak genel olarak bu riskin bireysel olarak değerlendirilmesi gerektiği, oral/i.v bifosfonat ve denosumab kullanımının direkt bir kontrendikasyon oluşturmadığı belirtilmektedir (54,58).

Dental implant uygulamaları, hastaların diş kaybına bağlı azalmış olan yaşam kalitelerinin artırılması açısından da oldukça önemlidir.

### Alternatif Tedavi Yaklaşımları

Avasküler osteonekroz birçok tedavi seçeneğine dirençlidir. Alternatif tedaviler arasında hiperbarik oksijen tedavisi, düşük doz lazer terapisi, fotodinamik terapi, trombosit zengin plazma/fibrin uygulamaları, bazı medikasyonlar yer alır.

Hiperbarik oksijen tedavisi ile ilgili olumlu (59) ve olumsuz (60,61) sonuçlar gösteren çalışmalar mevcuttur. Düşük doz lazer tedavisi (62) ve fotodinamik terapinin (63) de olumlu etkilerinin olduğu araştırmalarda bildirilmiştir. Trombosit zengin plazma/fibrin uygulamaları pek çok çalışmada marginal rezeksiyon ya da cerrahi debridman uygulamalarının ardından iyileşmeyi oldukça olumlu etkilemiştir (64,65). Epstein ve ark. bifosfonata bağlı osteonekrozu olan hastalarda antimikrobiyal tedaviyle birlikte pentoksifilin ve tokoferol reçete etmişler ve iyileşme üzerine olumlu etkileri olduğunu bildirmişlerdir (66).

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Peer Review:** Externally peer-reviewed.

**Yazar Katkıları:** Çalışma Konsepti/Tasarım- A.Y.G., G.A.; Veri Toplama- A.Y.G., G.A.; Veri Analizi/Yorumlama- A.Y.G., G.A.; Yazı Taslağı- A.Y.G., G.A.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- A.Y.G., G.A.; Son Onay ve Sorumluluk- A.Y.G., G.A.; Malzeme ve Teknik Destek- A.Y.G., G.A.; Süpervizyon- A.Y.G., G.A.

**Author Contributions:** Conception/Design of Study- A.Y.G., G.A.; Data Acquisition- A.Y.G., G.A.; Data Analysis/Interpretation- A.Y.G., G.A.; Drafting Manuscript- A.Y.G., G.A.; Critical Revision of Manuscript- A.Y.G., G.A.; Final Approval and Accountability- A.Y.G., G.A.; Technical or Material Support- A.Y.G., G.A.; Supervision- A.Y.G., G.A.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.

**Finansal Destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

**Financial Disclosure:** Authors declared no financial support.

### KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Valente NA, Chatelain S, Alfonsi F, Mortellaro C, Barone A. Medication-related osteonecrosis of the jaw. *J Craniofac Surg* 2019;30:1095-101. doi:10.1097/SCS.0000000000005475
2. Yazıcı T, Şentürk MF, Koçer G. İlaça bağlı olarak çene kemiklerinde görülen osteonekroz (Mronj):Derleme. *SDÜ Sağlık Bil Enst Derg* 2017;8(2):50-7. doi:10.22312/sdusbed.302041
3. Değim T. Bifosfonatlar ve çene kemiğinde kemik erimesi. *Ecza Derg* 2006;13: 26-8.
4. Walter C, Al-Nawas B, Grötz KA, Thomas C, Thüroff JW, Zinser V, et al. Prevalence and risk factors of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in prostate cancer patients with advanced disease treated with zoledronate. *Eur Urol* 2008;54:1066-72. doi:10.1016/j.eururo.2008.06.070
5. Walter C, Al-Nawas B, du Bois A, Buch L, Harter P, Grötz KA. Incidence of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in breast cancer patients. *Cancer* 2009;115:1631-37. doi:10.1002/cncr.24119
6. Van Poznak C, Estilo C. Osteonecrosis of the jaw in cancer patients receiving iv bisphosphonates. *Oncology* 2006;20(9):1053-62.
7. Delmas PD, Recker RR, Chesnut CH 3rd, Skag A, Stakkestad JA, Emkey R, et al. Daily and intermittent oral ibandronate normalize bone turnover and provide significant reduction in vertebral fracture risk: Results from the bone study. *Osteoporos Int* 2004;15:792-8. doi:10.1007/s00198-004-1602-9
8. Pazianas M, Miller P, Blumentals WA, Bernal M, Kothawala P. A review of the literature on osteonecrosis of the jaw in patients with



- osteoporosis treated with oral bisphosphonates: prevalence, risk factors, and clinical characteristics. *Clin Ther* 2007;29:1548–58. doi:10.1016/j.clinthera.2007.08.008
9. Siris ES, Lyles KW, Singer FR, Meunier PJ. Medical management of Paget's disease of bone: Indications for treatment and review of current therapies. *J Bone Miner Res* 2006;21:94–8. doi:10.1359/jbmr.06s218
  10. Hosking D, Lyles K, Brown JP, Fraser WD, Miller P, Curiel MD, et al. Long-term control of bone turnover in Paget's disease with zoledronic acid and risedronate. *J Bone Miner Res* 2007;22:142–8. doi:10.1359/jbmr.061001
  11. Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. *Lancet* 2004;363:1377–85. doi:10.1016/S0140-6736(04)16051-0
  12. Kamoun-Goldrat A, Ginisty D, Merrer ML. Effect of bisphosphonates on tooth eruption in children with osteogenesis imperfecta. *Eur J Oral Sci* 2008;116:195–8. doi: 10.1111/j.1600-0722.2008.00529.x
  13. Duman AE, Güven GS, Gürlek A. Erkek osteoporozu. *Hacettepe Tıp Derg* 2005;36:175–83.
  14. Marx RE. Palmidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:1115-7. doi:10.1016/s0278-2391(03)00720-1
  15. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: A review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;62:527–34. doi:10.1016/j.joms.2004.02.004
  16. 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;377:813–22. doi:10.1016/S0140-6736(10)62344-6
  17. Reszka AA, Rodan GA. Mechanism of action of bisphosphonates. *Curr Osteoporos Rep* 2003;1:45–52. doi: 10.1007/s11914-003-0008-5
  18. Reszka AA, Rodan GA. Nitrogen-containing bisphosphonate mechanism of action, *Mini Rev Med Chem* 2004;4:711–9. doi:10.2174/1389557043403648
  19. Stepensky D, Kleinberg L, Hoffman A. Bone as an effect compartment: models for uptake and release of drugs. *Clin Pharmacokinet* 2003;42:863–81. doi:10.2165/00003088-200342100-00001
  20. 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;106:5–13. doi:10.1016/j.tripleo.2008.03.036
  21. Favia G, Pilolli GP, Maiorano E. Histologic and histomorphometric features of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: An analysis of 31 cases with confocal laser scanning microscopy. *Bone* 2009;45(3):406–13. doi:10.1016/j.bone.2009.05.008
  22. Hinson AM, Smith CW, Siegel ER, Stack BC Jr. Is bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw an infection? A histological and microbiological ten-year summary. *Int J Dent* 2014;2014:452737. doi:10.1155/2014/452737
  23. Soydan SS, Veziroğlu Şenel F, Araz K. Bifosfonata bağlı olarak çene kemiklerinde gelişen osteonekrozun patogenezi ve tedavisi. *Hacettepe Diş Hek Fak Derg* 2009;33(3):61-8.
  24. Gupta M, Gupta N. Bisphosphonate Related Jaw Osteonecrosis. [Updated 2019 Sep 19]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-.
  25. Aghaloo T, Hazboun R, Tetradis S. Pathophysiology of osteonecrosis of the jaws. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2015;27(4):489-96. doi:10.1016/j.coms.2015.06.001
  26. Landesberg R, Cozin M, Cremers S, Woo V, Kousteni S, Sinha S, et al. Inhibition of oral mucosal cell wound healing by bisphosphonates. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;66(5):839–47. doi:10.1016/j.joms.2008.01.026
  27. Scoletta M, Arduino PG, Dalmaso P, Broccoletti R, Mozzati M. Treatment outcomes in patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a prospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010;110(1):46–53. doi:10.1016/j.tripleo.2010.02.020

28. Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws [published correction appears in *Ann Intern Med*. 2006 Aug 1;145(3):235]. *Ann Intern Med* 2006;144(10):753–61. doi:10.7326/0003-4819-144-10-200605160-00009
29. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2005;63(11):1567–75. doi:10.1016/j.joms.2005.07.010
30. Durie BG, Katz M, Crowley J. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N Engl J Med* 2005;353(1):99–102. doi:10.1056/NEJM200507073530120
31. Bamias A, Kastiritis E, Bamia C, Mouloupoulos LA, Melakopoulos I, Bozas G, et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol* 2005;23(34):8580–7. doi:10.1200/JCO.2005.02.8670
32. Zavras AI, Zhu S. Bisphosphonates are associated with increased risk for jaw surgery in medical claims data: is it osteonecrosis?. *J Oral Maxillofac Surg* 2006;64(6):917–23. doi:10.1016/j.joms.2006.02.011
33. 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 [published correction appears in *J Oral Maxillofac Surg*. 2015 Jul;73(7):1440] [published correction appears in *J Oral Maxillofac Surg*. 2015 Sep;73(9):1879]. *J Oral Maxillofac Surg* 2014;72(10):1938–56. doi:10.1016/j.joms.2014.04.031
34. 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. doi: 10.1093/annonc/mdr435
35. 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. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70277-8
36. Colella G, Campisi G, Fusco V. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper: Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws-2009 update: the need to refine the BRONJ definition. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67(12):2698–9. doi:10.1016/j.joms.2009.07.097
37. Vassiliou V, Tselis N, Kardamakis D. Osteonecrosis of the jaws: clinicopathologic and radiologic characteristics, preventive and therapeutic strategies. *Strahlenther Onkol* 2010;186(7):367–73. doi:10.1007/s00066-010-2066-9
38. 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. doi:10.1007/s00784-009-0293-1
39. Dore F, Filippi L, Biasotto M, Chiandussi S, Cavalli F, Di Lenarda R. Bone scintigraphy and SPECT/CT of bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. *J Nucl Med* 2009;50(1):30–5. doi:10.2967/jnumed.107.048785
40. Ruggiero SL, Fantasia J, Carlson E. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;102(4):433–41. doi:10.1016/j.tripleo.2006.06.004
41. Zervas K, Verrou E, Teleioudis Z, Vahtsevanos K, Banti A, Mihou D, et al. Incidence, risk factors and management of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma: a single-centre experience in 303 patients. *Br J Haematol* 2006;134(6):620–3. doi:10.1111/j.1365-2141.2006.06230.x
42. Campisi G, Di Fede O, Musciotto A, Lo Casto A, Lo Muzio L, Fulfaro F, et al. Bisphosphonate-

- related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): run dental management designs and issues in diagnosis. *Ann Oncol* 2007;18(6):168–72. doi:10.1093/annonc/mdm250
43. Hino S, Murase R, Terakado N, Shintani S, Hamakawa H. Response of diffuse sclerosing osteomyelitis of the mandible to alendronate: follow-up study by <sup>99m</sup>Tc scintigraphy. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2005;34(5):576–8. doi:10.1016/j.ijom.2005.01.003
  44. van der Waal RI, Buter J, van der Waal I. Oral metastases: report of 24 cases. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2003;41(1):3–6. doi:10.1016/s0266-4356(02)00301-7
  45. Marx RE. Oral and intravenous bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaws: history, etiology, prevention, and treatment. 2nd ed. Quintessence Pub Co; 2011.
  46. Karaçelebi E, Öztürk M. Oral ve maksillofasial cerrahide bifosfonatlar ve bifosfonatlar ilişkili çene osteonekrozu tedavisinde yeni yaklaşımlar. *ADO Klin Bil Derg* 2012(5): 1052–62.
  47. Perini AT, de Oliveira GR, Seguin F. Medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) treated with piezosurgery – case report and review of literature. *RSBO* 2018;15(2):123–9. doi: 10.21726/rsbo.v15i2.679
  48. Merigo E, Cella L, Oppici A, Cristina Arbasi M, Clini F, Fontana M, et al. Combined Approach to Treat Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws. *J Lasers Med Sci* 2018;9(2):92–100. doi: 10.15171/jlms.2018.19.
  49. Phal PM, Myall RW, Assael LA, Weissman JL. Imaging findings of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Am J Neuroradiol* 2007;28:1139–45. doi: 10.3174/ajnr.A0518
  50. Berg BI, Mueller AA, Augello M, Berg S, Jaquiéry C. Imaging in Patients with Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaws (MRONJ). *Dent J (Basel)* 2016;4(3):29. doi:10.3390/dj4030029
  51. Rosella D, Papi P, Giardino R, Cicalini E, Piccoli L, Pompa G. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Clinical and practical guidelines. *J Int Soc Prev Community Dent* 2016;6(2):97–104. doi:10.4103/2231-0762.178742
  52. Di Fede O, Panzarella V, Mauceri R, Fusco V, Bedogni A, Lo Muzio L, et al. The dental management of patients at risk of medication-related osteonecrosis of the jaw: new paradigm of primary prevention. *Biomed Res Int* 2018;2018:2684924. doi: 10.1155/2018/2684924.
  53. Yarom N, Shapiro CL, Peterson DE, Van Poznak CH, Bohlke K, Ruggiero SL, et al. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: MASCC/ISOO/ASCO Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2019;37(25):2270–90. doi:10.1200/JCO.19.01186
  54. Öztürk E, Saruhan N. İlaça bağlı olarak çene kemiklerinde görülen osteonekroz (Mronj): Derleme. *J BHSR* 2019;3(1):8–20. doi: 10.34084/bshr.535974
  55. Favia G, Piattelli A, Sportelli P, Capodiferro S, Iezzi G. Osteonecrosis of the posterior mandible after implant insertion: a clinical and histological case report. *Clin Implant Dent Relat Res* 2011;13(1):58–63. doi:10.1111/j.1708-8208.2009.00181.x
  56. Lazarovici TS, Yahalom R, Taicher S, Schwartz-Arad D, Peleg O, Yarom N. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw associated with dental implants. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;68(4):790–6. doi:10.1016/j.joms.2009.09.017
  57. Shirota T, Nakamura A, Matsui Y, Hatori M, Nakamura M, Shintani S. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw around dental implants in the maxilla: report of a case. *Clin Oral Implants Res* 2009;20(12):1402–8. doi:10.1111/j.1600-0501.2009.01801.x
  58. Walter C, Al-Nawas B, Wolff T, Schiegnitz E, Grötz KA. Dental implants in patients treated with antiresorptive medication - a systematic literature review. *Int J Implant Dent* 2016;2(1):9. doi:10.1186/s40729-016-0041-7
  59. Freiburger 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. doi:10.1016/j.joms.2012.04.001
60. Adornato MC, Morcos I, Rozanski J. The treatment of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws with bone resection and autologous platelet-derived growth factors. J Am Dent Assoc 2007;138(7):971–7. doi:10.14219/jada.archive.2007.0294
61. Erkan M, Bilgi O, Mutluoğlu M, Uzun G. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in cancer patients and hyperbaric oxygen therapy. JOP 2009;10(5):579–82.
62. Momesso GAC, de Souza Batista FR, de Sousa CA, de Lima VN, Polo TOB, Hassumi JS, et al. Successful use of lower-level laser therapy in the treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw. J Lasers Med Sci 2017;8(4):201–3. doi:10.15171/jlms.2017.37
63. Sarkarat F, Modarresi A, Chiniforush N, Yazdanparast L, Rakhshan V. Efficacy of photodynamic therapy in minimizing bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws after dental extraction: A preliminary animal study. J Oral Maxillofac Surg 2019;77(2):307–14. doi:10.1016/j.joms.2018.09.036
64. Cicciù M, Herford AS, Juodžbalys G, Stoffella E. Recombinant human bone morphogenetic protein type 2 application for a possible treatment of bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw. J Craniofac Surg 2012;23(3):784–8. doi:10.1097/SCS.0b013e31824dbdd4
65. Curi MM, Cossolin GS, Koga DH, Zardetto C, Christianini S, Feher O, et al. 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. doi:10.1016/j.joms.2011.02.078
66. Epstein MS, Wicknick FW, Epstein JB, Berenson JR, Gorsky M. 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 2010;110(5):593–6. doi:10.1016/j.tripleo.2010.05.067