

## STEM CELL THERAPIES IN TREATMENT OF THE MEDICATION RELATED OSTEONECROSIS OF THE JAW

## İLAÇLARA BAĞLI ÇENE KEMİĞİ OSTEONEKROZLARININ TEDAVİSİNDE KÖK HÜCRE UYGULAMALARI

Onur ŞAHİN<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Assist. Prof. Dr., Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Faculty of Dentistry, İzmir Katip Çelebi University, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup> Research Assistant, Department of Stem Cell, Faculty of Medicine, Ege University, İzmir, Türkiye

**ORCID ID:** 0000-0001-7816-1443

### **Corresponding Author:**

*Dr. Onur Şahin, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Faculty of Dentistry, İzmir Katip Çelebi University, İzmir, Turkey*

*Aydınlıkevler Mah. 6782 Sok. No: 48 35640 Çiğli/ İzmir/ Türkiye*

*[onursahin43@hotmail.com](mailto:onursahin43@hotmail.com) +90 505 441 0192, Fax: +90 (232) 325 25 35*

### Article Info / Makale Bilgisi

**Received / Teslim:** July 20, 2020

**Accepted / Kabul:** October 28, 2020

**Online Published / Yayınlanma:** October 30, 2020

**DOI:**

Sahin O. Stem cell therapies in treatment of the medication related osteonecrosis of the jaw. Dent & Med J - R. 2020;2(3):127-137.

## Abstract

*Bisphosphonates are often preferred drugs for the treatment of osteoporosis, Paget's disease and in the prevention of metastatic bone tumors. The increase of localized osteonecrosis cases in jaw bones related to bisphosphonates; negative effects on quality of life and increased morbidity led researchers to identify early and to investigate the effective treatment modality. It was understood that in addition to bisphosphonates other antiresorptive and antiangiogenic drugs could cause osteonecrosis as well, so the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) suggested to use "medication related osteonecrosis of jaw (MRONJ)" terminology instead of "bisphosphonate-related osteonecrosis of jaw (BRONJ)". Despite the fact that many studies about the MRONJ in the literature, there is no review of stem cell activity in the treatment of MRONJ. The aim of this review is to evaluate the efficacy of stem cell used in the treatment of many diseases, in the treatment of MRONJ.*

**Keywords:** *Jawbone osteonecrosis, antiresorptive therapy, medication related osteonecrosis, stem cell, mesenchymal stem cell.*

## Özet

*Bifosfonatlar, osteoporoz ve Paget hastalığının tedavisinde metastatik kemik tümörlerinin önlenmesinde sıklıkla tercih edilen ilaçlardır. Bifosfonatlara bağlı gelişen çene kemiklerinde lokalize osteonekroz vakalarının artması; yaşam kalitesinin negatif olarak etkilenmesi ve morbiditenin artması araştırmacıları erken dönemde tanımlanmasına ve etkin tedavi şeklinin araştırılmasına yöneltmiştir. Bifosfonatların yanı sıra, diğer antirezorptif ve antianjiyogenik ilaçların da çene kemiklerinde osteonekroza neden olabileceğinin anlaşılmasıyla, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) "bisfosfonata bağlı çene kemiği osteonekrozu (BİÇKON)" terminolojisinin "ilaçlara bağlı çene kemiği osteonekrozu (İÇKON)" olarak değiştirilmesini önermiştir. Literatürde İÇKON vakalarının derlendiği birçok çalışma bulunmasına rağmen İÇKON tedavisinde kök hücre etkinliğine yönelik bir derleme çalışması bulunmamaktadır. Bu derlemenin amacı günümüzde birçok hastalığın tedavisinde kullanılan kök hücrelerin İÇKON tedavisindeki etkinliğini değerlendirmektir.*

**Anahtar Kelimeler:** *Çene kemiği osteonekrozu, antirezorptif tedavi, ilaçla ilişkili osteonekroz, kök hücre, mezenkimal kök hücre.*

## OVERVIEW / GENEL BAKIŞ

Bisfosfonatlar, osteoporoz, Paget hastalığı gibi kemik metabolizmasını ilgilendiren hastalıkların tedavisinde ve metastatik kemik tümörlerinin önlenmesinde hastalarının hayat kalitesini arttırmak ve ağrı şikayetlerini azaltmak amacı ile sıklıkla tercih edilen ilaçlardır. (1) Literatürde ilk kez 2003 yılında Marx (2) tarafından oral ve maksillofasiyal bölgede osteonekroza neden olduğu tanımlanmıştır.

Bifosfonatların yanı sıra, denosumab (3) gibi antirezorptif ve bevacizumab (4) gibi antianjiojenik ilaçların da çene kemiklerinde osteonekroza neden olabileceğinin ortaya çıkmasıyla, Amerikan Oral ve Maksillofasiyel Cerrahlar Birliği (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons [AAOMS]) 2014 yılında yaptığı güncellemeyle "bisfosfonata bağlı çene kemiği osteonekrozu (BİÇKON)" terminolojisinin "ilaçlara bağlı çene kemiği osteonekrozu (İÇKON)" olarak değiştirilmesini önermiştir. (5) İlaçlara bağlı gelişen çene kemiği osteonekrozuna sebep olan ilaçlar antirezorptif ve antianjiojenik ilaçlar olarak tanımlanmaktadır. (5) Oral bifosfonatlar genellikle osteoporoz, osteopeni, osteogenezis imperfekta ve Paget hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadır. (6) IV bifosfonatlar ise daha çok malign tümörlerle ilişkili hiperkalsemi tedavisinde anti-tümoral etkisi nedeniyle, göğüs, prostat ve akciğer gibi kanserlerin tedavisinde, multipl miyelomda iskeletsel komplikasyonların önlenmesinde sıklıkla kullanılmaktadır. (7, 8) RANKL inhibitörlerinden olan denosumab, antirezorptif bir ajan olup etki mekanizmasını osteoklastik aktiviteyi ve osteoklastların olgunlaşmasını engelleyerek kemiğin yeniden yapılanmasını negatif yönde etkileyerek göstermektedir. (9) Denosumab sıklıkla osteoporotik bireylerde kemik kırıklarının oluşma riskini ve solid tümörlerde kemik metastazını azaltmak amacıyla uygulanmaktadır. Ayrıca, denosumabın romatoid artrit, osteoporoz veya kanser tedavisinde etkinliğinin bifosfonatlardan fazla olduğu ve doz uygulama süresinin ise daha kolay sağlandığı da bildirilmektedir. (10) Denosumab, bifosfonatlardan farklı olarak, osteoklastik etkisini kemiğin hidroksiaptit kristallerine bağlanarak değil ekstrasvasküler boşluğa dağılarak hücre dışına olması yani kemiğe bağlanmaması sebebiyle, ilaca 6 aylık ara verilmesi ile osteonekroz riski azalmaktadır. (3) Anjiojenik inhibitörler ise, kan damarı oluşumunda etkili olan çeşitli spesifik moleküllere bağlanarak yada endotelial hücre fonksiyonunu etkileyerek yeni kan damarı oluşumunu engellerler. (11) Bu ajanlardan bazıları; VEGF hedefli monoklonal antikoru (bevacizumab), tirozin kinaz inhibitörü (sunitinid), thalidomide, sorafenid, alpha-interferonlardır. Literatürde bu ilaçlardan yalnızca sunitinib ve bevacizumab'ın İÇKON'a neden olduğu bildirilmiştir. (12, 13)

Klinik olarak birçok hastalığa bağlı olarak çene osteonekrozları görülebilir. İlaçlara bağlı gelişen çene osteonekrozlarının klinik ve radyolojik olarak Paget hastalığı, metastatik tümörler, kronik sklerozan osteomyelitis, travmatik lezyonlar, multiple myeloma ve osteoradyonekroz gibi durumlarla ayırıcı tanısı yapılması gerekmektedir. (14, 15) Bu amaçla AAOMS tarafından 2009 yılında 3 kriter tanımlanmıştır. (16) Bu kriterler; "hastanın medikal hikayesinde antirezorptif veya antianjiojenik ilaç kullanım öyküsü olmalı, klinik olarak 8 haftadan daha uzun süreli ekzpoze kemik alanı olmalı ve radyoterapi veya çene kemiğinde lokalize olan metastaz geçmişi olmamalıdır."

## Risk faktörleri

AAOMS; ilaçlara bağlı çene kemiklerinde oluşan osteonekrozun oluşumunda rol oynayan risk faktörlerini; "ilaça bağlı risk faktörleri, lokal risk faktörleri, demografik/sistemik risk faktörleri" olmak üzere 3 grupta sınıflandırmıştır. (5)

İlaça bağlı risk faktörleri şunlardır; kullanılan bifosfonatın çeşidi (nitrojen içerip-içermemesi), ilacın uygulama şekli (intravenöz ve oral uygulama), uygulanan tedavinin süresi şeklinde sınıflandırılabilir. Özellikle nitrojen içeren bifosfonatların intravenöz yolla uzun süre kullanımı osteonekroz oluşma riskini arttırmaktadır. (17)

Lokal risk faktörleri olarak; oral ve maksillofasiyal cerrahi işlemler (implant tedavisi, kemiği ilgilendiren periodontal cerrahiler, diş çekimi), kötü oral hijyen, çene kemiklerinde meydana gelen travmalar, apse gibi enflamatuvar diş hastalıkları, palatal, lingual toruslar ve kemik ekzostozları gibi oral mukozanın incelendiği durumlar ya da protez vurukları gibi travmatik faktörler sayılmaktadır. (18)

Demografik ve sistemik risk faktörleri; 65 yaşından büyük olmak, cinsiyet, kanser tanısı sonrası kemoterapi görmek, sigara bağımlılığı, diyabet, otoimmün rahatsızlıklar, uzun süreli kortikosteroid kullanımı, pıhtılaşma bozuklukları ve hipotiroidizmdir. (19)

## Tedavi

Bifosfonat kullanımına bağlı oluşan çene kemiklerinde lokalize osteonekroz vakalarının artması; hastaların yaşam kalitesinin olumsuz anlamda etkilenmesi araştırmacıları erken dönemde bu hastalığı tanımlanmasına ve etkin tedavi şeklinin araştırılmasına yöneltmiştir. AAOMS 2014 yılında yayınladığı son bildiriye İÇKON için tedavi prensiplerini hastalığın evrelerine göre belirlemiştir. (5) Çene osteonekrozuna sebep olacak ilaçları kullanan hastalarda multidisipliner bir tedavi yaklaşımı söz konusu olmalıdır. Hastalığın patofizyolojisi hala net olarak belirlenemediği için ve bifosfanatların yarılanma ömürlerinin yaklaşık 11 seneyi bulması nedeniyle tedavide hala net bir protokol oluşturulamamıştır. (20-22) Genel olarak tedavi prensipleri konservatif yaklaşım, çene osteonekrozları önleme ve İÇKON'un ilerlemiş evrelerinde nekrotik ve ekspozе kemiğin çıkarılması gibi yaklaşımlar olmuştur. İlaç tedavisine başlamadan önce ağız ve diş sağlığı yönünden var olan durum değerlendirilmeli, mevcut olan tüm risk faktörleri ortadan kaldırılmalıdır. (23-27) Günümüzde ilaçla ilişkili çene kemiği osteonekrozundan etkilenen hastaların tedavisi, kesin tedavi kılavuzları olmadığından, klinik tecrübelerden ortaya çıkan bireysel protokollere dayanmaktadır. Hastalığın evresine özgü tedavi konseptleri araştırmacıların üzerinde görüş birliğine vardığı bir konu olmuştur. AAOMS hastalığın semptomlarının daha hafif seyrettiği evre 0-1 hastalarında non-invaziv bir tedavi protokolü belirlemiştir. (5) Ancak bu hastalar genellikle yaşlı, uzun süre kemoterapi almış olduklarından ya da metastatik kemik tümörlerinden dolayı bu ilaçları aldıkları için uzun süreli antibiyotik kullanımının yan etkilerini kaldıramamaktadır. Lokal veya sistemik antibakteriyel ve antibiyotik tedavisi sonrası semptomların ortalama 3 hafta kadar sonra nüksetmesi çalışmaları alternatif tedavi yöntemlerine yönlendirmiştir. (28, 29) Çalışmaların bir kısmı konservatif tedaviyle semptomların azaltıldığını ya da mevcut durumun stabilize edildiğinden bahsetmiştir. (30, 31) Ancak özellikle hastalığın ilerlemiş safhalarında (evre 2-3) cerrahi tedavinin konservatif tedaviye göre daha yüksek oranlarda başarılı olduğuna dair çalışmalar literatürde mevcuttur. (32) İÇKON patofizyolojisi ve tedavisi birçok faktöre bağlı olduğu için her hastayı kendi özelinde değerlendirmek gerekir. Hastanın sistemik durumu, kullandığı ilaç tipi, süresi, nekrozun büyüklüğü, İÇKON evresi tedavide önemli kriterlerdir. (33) Literatürde konservatif tedavi yaklaşımına ek olarak ozon terapisi (34), hiperbarik oksijen

tedavisi (35), çeşitli doku mühendisliği uygulamaları (36), düşük doz lazer terapisi uygulamaları (37), teriparatid tedavisi (38), Pentoksifilin ve  $\alpha$ -tokoferol uygulamaları (39), trombositten zengin plazma (40) ve trombositten zengin fibrin (41) gibi alternatif tedavi yaklaşımlarının etkinliği çeşitli vaka raporları ve vaka serileri ile gösterilmiştir.

İÇKON patofizyolojisinin hala net olarak açıklanamamış olması, ilaçların kemiğin hidroksiapatit kristallerine bağlanmaları nedeniyle yarılanma ömürlerinin uzun olması ve yumuşak doku toksisitesine sebep olarak anjigenezi baskılaması sebebiyle kök hücre tedavisinin tedavide bir alternatif olabileceği öngörülmüştür. Kök hücreler dokuyu yenileyebilme ve fonksiyonu yeniden kazandırabilme özelliğine sahiptir. Bu amaçla hayvanlarda BİÇKON modeli oluşturularak kök hücre tedavisinin etkinliği değerlendirilmiştir. (42-44) Ancak literatür incelendiğinde ilaçlara bağlı gelişen çene kemiği osteonekrozlarının (İÇKON) tedavisinde klinik olarak kök hücre kullanımının çok fazla olmadığı görülmüştür. (45)

## Kök Hücre

Kök hücreler, in vivo ve in vitro şartlarda çeşitli uyaranlara maruz kaldıklarında farklı hücrelere dönüşme özelliği olan, kendini yenileyebilen farklılaşmamış hücrelerdir. 1960 yılların başlarında hematopoetik kök hücrelerin bulunmasıyla başlayan çalışmalar mezenkimal kök hücrelerin bulunmasıyla devam etmiştir. 1990'lı yıllarda ise birçok organdaki kök hücre varlığının kanıtlanmasıyla araştırmalar yeni bir boyut kazanmıştır. İnsan vücudunda kök hücreler genel olarak 3 tiptir. Bunlar; embriyonik kök hücreler, yetişkin kök hücreler ve somatik hücrelerden indüklenerek üretilen indüklenmiş pluripotent hücreler (IPS) hücrelerdir. Kök hücreler köken aldıkları dokuların hücrelerine dönüşme özellikleri oldukları gibi çeşitli uyaranlara maruz bırakıldıklarında çeşitli farklılaşmış doku hücrelerine dönüşebilirler. Farklılaşma özelliklerine göre kök hücreler totipotent, pluripotent ve multipotent olmak üzere üç ana gruba ayrılır. Kadın yumurtası ve erkek spermi birleştiğinde meydana gelen hücre (zigot) tek başına bütün organizmayı oluşturabilecek genetik güce ve bilgiye sahiptir. Bu hücrelere totipotent hücre denir. Döllenmenin 5. Gününden itibaren meydana gelen hücre kümesine blastosist denir. Blastosist içerisindeki hücreler tüm organizmayı meydana getirebilecek güce sahip değildir ancak vücuttaki tüm hücrelere dönüşebilirler. Bu tür hücrelere pluripotent hücreler denir. Embriyonik kök hücreler pluripotenttir. Erişkin kök hücrelerin sadece buldukları dokunun orijinindeki hücre tiplerine farklılaşabildikleri için multipotenttirler. (46-48)

1949'da Jacobesen ve ark (49), 1951'de Lorenz ve ark (50) ilk defa hayati olarak ölümcül dozda radyasyon almış hayvanları kurtarmak için intravenöz kemik iliği infüzyonu ihtimalini ortaya koymuşlardır. 1961'de Till ve McCulloch (51) hematopoetik kök hücrelerin sıçanlarda radyasyona bağlı gelişen hematopoetik yetmezliği düzeltebildiğini göstermişlerdir. Daha sonraki yıllarda da kök hücrelerin sinir sistemi rahatsızlıkları, kalp-damar hastalıkları, kas ve iskelet sistemi hastalıkları ve endokrin sistem hastalıkları gibi rahatsızlığın tedavisinde kullanıldığı görülmüştür. Embriyonik kök hücrelerin elde edilmesindeki yaşanan zorluklar ve etik problemler araştırmacıları daha kolay elde edilen mezenkimal kök hücre kaynaklarını araştırmaya yönelmiştir.

## Mezenkimal Kök Hücreler ve Oral ve Maksillofasiyal Cerrahide Kullanım Alanları

Mezenkimal kök hücreler (MKH); osteoblastlar, kondrositler ve adipositler gibi mezoderm tipte hücrelere farklılaşabilme yeteneğine sahip hücrelerdir. (52) MKH'ler ilk olarak kemik iliğinden izole edilmişlerdir ancak günümüzde göbek kordonu kanı, yağ dokusu ve diş pulpası gibi birçok dokudan elde edilebilmektedir. MKH'ler laboratuvar ortamında alt kültürleri yapıldıktan sonra normal karyotip ve telomeraz aktivitesini kaybetmeden yüksek bir çoğalma potansiyeline sahiptir. Ayrıca MKH'ler düşük immünojeniteye sahiptirler. Bu özellikleri

sebebiyle MKH'ler rejeneratif tedaviler için umut verici bir adaydır. MKH'ler birçok dokudan elde edilebilmesine rağmen oral ve maksillofasiyal cerrahide sıklıkla kemik iliği kaynaklı MKH'ler ve elde edilme yöntemi daha kolay olması nedeniyle adipoz kaynaklı MKH'ler tercih edilmektedir. (52) MKH'ler çene yüz bölgesindeki dokulardan da elde edilebilmektedir. Diş pulpası kök hücreleri, süt dişlerinden elde edilen kök hücreler, periodontal ligament kök hücreleri, apikal papilladan elde edilen kök hücreler, dental folikül kök hücreleri ve temporomandibular eklem sinoviyal sıvısından elde edilen MKH'ler literatürde yer almaktadır. (52-54)

MKH'ler hasarlı olan dokuda rejenerasyon kapasitesini artırma, ilgili dokunun hücrelerine dönüşebilme ve immunmodulasyon yolu ile iyileşmeyi sağlar. MKH'ler kemotaksis ile organizmada enflamasyon gösteren hasarlı dokulara göç edebilir. Antienflamatuar aktivite gösteren, çeşitli sitokinleri salgılayarak anabolik bir mikroçevre oluşturabilir. Bu sitokinler sayesinde hücre farklılaşması da gerçekleşebilmektedir. (55) MKH'ler oral ve maksillofasiyal cerrahi alanında MKH'ler dudak damak yarıklarının tedavisinde (56), periodontal rejenerasyon amacıyla (57), atrofik alveolar kretlerde vertikal ve horizontal kemik kazancı amacıyla, peri-implantitis tedavisinde (58), maksiller sinüs ogmentasyonlarında (59), maksillofasiyal bölgedeki geniş kemik defektlerinin rekonstrüksiyonunda (60), distraksiyon osteogenezisinde (61), greft cerrahilerinde (62) kullanılmaktadır.

Bifosfonatların 2003 yılında çene osteonekrozlarına sebep olduğu tanımlandıktan sonra diğer antirezorptif ve antianjiyojenik ilaçların da osteonekrozlara sebep olduğu anlaşılınca AAOMS 2014 yılında yayınladığı güncellemeyle "bisfosfonata bağlı çene kemiği osteonekrozu (BİÇKON)" terminolojisinin "ilaçlara bağlı çene kemiği osteonekrozu (İÇKON)" olarak değiştirmiştir. Yapılan literatür taramasında 2014 yılında yapılan terminolojideki bu değişiklik sonrasında çene osteonekrozlarının tedavisinde kök hücre uygulamasının yapıldığı sınırlı sayıda çalışma olduğu bulunmuştur. Çalışmaların bir kısmı korunma ve tedavi üzerine yoğunlaşırken bir kısmı da bifosfonat ve diğer antirezorptif ilaçların kök hücrelerin çeşitli özelliklerini nasıl etkilediği üzerine yoğunlaştığı görülmüştür.

Yapılan literatür taramasında genellikle hayvan deneyleri çalışmaları yapıldığı ve MKH kaynakları kullanıldığı görülmüştür. Bu çalışmalarda zolendronik asit kullanarak İÇKON modeli oluşturulan hayvanlarda MKH'lerin İÇKON tedavisinde başarılı olduğu rapor edilmiştir. (63-65) Matsuuara ve ark. (63) fareler üzerindeki yaptıkları bir çalışmada sağlıklı fareler ve zolendronik asit ve deksametazon kullanarak İÇKON modeli oluşturdukları hasta fareler arasında kemik iliğinden elde ettikleri MKH'lerin farklılaşma özelliklerini karşılaştırmışlardır. Çalışma sonuçlarına göre hasta farelerden elde ettikleri MKH'lerin farklılaşma yeteneğinin sağlıklı farelere oranla daha düşük olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmada ayrıca bu iki fare grubundan elde edilen MKH'lerin hastalıklı farelerde görülen osteonekrozların tedavisindeki etkinliğine bakmışlardır. Her iki gruptan elde edilen MKH'lerin tedavide başarılı olduğu ancak sağlıklı farelerden alınan MKH'lerle tedavi edilen farelerde daha yüksek oranda başarı oranı bulmuşlardır.

İÇKON tedavisinde kök hücre kullanılan klinik çalışmalar ise sınırlı sayıdadır. (45,66) Literatür taraması yapıldığında bir vaka raporu ve 6 hastalık bir vaka serisi saptanmıştır. Voss ve ark. (45) sunmuş oldukları vaka serilerinde kliniklerine başvuran 6 hastada kemik iliğinden elde ettikleri MKH'lerin tedavideki rolünü araştırmışlardır. Hastalarında 12-54 aylık takip sürelerinde radyolojik ve klinik olarak tam bir iyileşme gözlemişlerdir. Cella ve ark. (67) ise sunmuş oldukları bir vaka raporunda ilaçlara bağlı gelişen çene kemiği osteonekrozunun tedavisinde MKH'leri kullanmışlardır. Alendronat ve pamidronat tedavisine bağlı evre 3 aşamasında olan 75 yaşındaki bayan bir hastada posterior süperior iliaktan aldıkları MKH'leri nekrotize kemiği kürete ettikten sonra trombositten zengin plazma ile birlikte nekroz sahasına koyup bölgeyi primer olarak

sütüre etmişlerdir. 30 aylık takip sonrası İÇKON bulgularının hiçbiri gözlenmeksizin tam bir iyileşmeyi sağlamışlardır. Bu vaka raporu MKH'lerin İÇKON tedavisinde kullanıldığı ilk çalışma olmuştur.

## SUMMARY / SONUÇ

İlaçlara bağlı gelişen çene kemiği osteonekrozlarının patofizyolojisinin hala net olarak açıklanamamış olması, ilaçların kemiğin hidroksiapatit kristallerine bağlanarak uzun süren yarılanma ömürlerine sahip olması ve yumuşak doku toksisitesine sebep olarak anjigonezi baskılaması sebebiyle hala net bir tedavi protokolü belirlenebilmiş değildir. AAOMS'un 2014 yılındaki güncellemesinde konservatif bir yaklaşım önerse de, konservatif tedavi başarısız olduğunda sekestrotomi ile cerrahi bir tedaviye sıklıkla ihtiyaç duyulmaktadır. Dahası son zamanlarda yapılan çalışmalar hastalığın erken evrelerinde yapılan cerrahi tedavinin umut verici sonuçları olduğunu göstermektedir. Özellikle son on yılda yapılan çalışmalar mezenkimal kök hücre kaynaklı tedavilerin hücre esaslı kemik yapımını artırdığı görülmektedir. Günümüzde birçok hastalığın tedavisinde rutin olarak kullanılmaya başlanan kök hücrelerin ilaçlara bağlı gelişen çene kemiği osteonekrozlarının tedavisinde klinik kullanımının fazla olmadığı görülmektedir. Ayrıca yapılan çalışmalarda genelde kemik iliği kökenli mezenkimal kök hücrelerin kullanıldığı görülmüştür. Farklı dokulardan elde edilen mezenkimal kök hücrelerin tedavideki etkinliğine bakılmamış olması da bu konu hakkında yapılan çalışmaların eksikliğini göstermektedir. Bu konu hakkında gelecekte yapılacak kök hücre çalışmalarının amacı ilaçlara bağlı gelişen çene kemiği osteonekrozlarının patofizyolojisini anlamak ve daha büyük hasta gruplarında klinik kullanım etkinliğini değerlendirmek olmalıdır.

## Acknowledgements / Teşekkür

## References / Referanslar

1. Gutta R, Louis P. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws: Science and rationale. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2007;104:186-93.
2. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. J Oral Maxillofac Surg 2003;61:1115-7.
3. Malan J, Ettinger K, Naumann E et al. The relationship of denosumab pharmacology and osteonecrosis of the jaws. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol 2012;114: 671-76.
4. Serra E, Paolantonio M, Spoto G, Mastrangelo F, Tete S, Dolci M. Bevacizumab- related osteonecrosis of the jaw. Int J Immunopathol Pharmacol. 2009;22:1121-23.
5. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, O'Ryan F. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update. J Oral Maxillofac Surg 2014;72:1938-56.

6. Assael LA. Oral bisphosphonates as a cause of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: clinical findings, assessment of risks and preventive strategies. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67:35–43.
7. Body JJ. Bisphosphonates for malignancy-related bone disease: current status, future developments. *Support Care Cancer* 2006;14:408–18.
8. Stresing V, Daubin  F, Benzaid I. Bisphosphonates in cancer therapy. *Cancer Lett* 2007;257:16–35.
9. Min You T, Lee KH, Lee SH. Denosumab-related osteonecrosis of the jaw: a case report and management based on pharmacokinetics. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2015;120:548–53.
10. Qi WX, Tang LN, He AN, et al. Risk of osteonecrosis of the jaw in cancer patients receiving denosumab: a meta-analysis of seven randomized controlled trials. *Int J Clin Oncol* 2014;19:403–10.
11. Ramírez L, López RM, Casa nas E. New non-bisphosphonate drugs that produce osteonecrosis of the jaws. *Oral Health Prev Dent* 2015;13:385–93.
12. Brunello A, Saia G, Bedogni A. Worsening of osteonecrosis of the jaw during treatment with sunitinib in a patient with metastatic renal cell carcinoma. *Bone* 2009;44:173–75.
13. Santos-Silva AR, Belizario Rosa GA, Castro GD. Osteonecrosis of the mandible associated with bevacizumab therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2013;115:E32–E36.
14. Hino S, Murase R, Terakado N, et al. Response of diffuse sclerosing osteomyelitis of the mandible to alendronate: follow-up study by 99mTc scintigraphy. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2005; 34:576-8.
15. van der Waal RI, Buter J, van der Waal I. Oral metastases: report of 24 cases. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2003;41:3-6.
16. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B. Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw-2009 update. *Aust Endod J* 2009;35:119-30.
17.  ahin O, Odabaşı O, Aliyev T, Tatar B. Risk factors of medication-related osteonecrosis of the jaw: a retrospective study in a Turkish subpopulation. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg* 2019;45:108-15.
18. Bamias A, Kastritis E, Bamia C, Mouloupoulos LA, Melakopoulos I, Bozas G, Koutsoukou V, Gika D, Anagnostopoulos A, Papadimitriou C, Terpos E, Dimopoulos MA. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol* 2005;23:8580-7.
19. Woo SK, Hellstein JW, Kalmar JR. Systematic review: Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Inter Med* 2006;144: 753-61.
20.  ahin O, Odabaşı O, Demiralp K , Kurşun- akmak EŞ, Aliyev T. Comparison of findings of radiographic and fractal dimension analyses on panoramic radiographs of patients with early-stage and advanced-stage medication-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2019;128:78-86.
21. Marx RE. A decade of bisphosphonate bone complications: what it has taught us about bone physiology. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2014;29:e247–e258.
22.  ahin O, Odabaşı O, Ekmekciođlu C. Ultrasonic Piezoelectric Bone Surgery Combined With Leukocyte and Platelet-Rich Fibrin and Pedicled Buccal Fat Pad Flap in Denosumab-Related Osteonecrosis of the Jaw. *J Craniofac Surg* 2019;30:e434-e436.
23.  ahin O, Tatar B, Ekmekciođlu C, Aliyev T, Odabaşı O. Prevention of medication related osteonecrosis of the jaw after dentoalveolar surgery: An institution's experience. *J Clin Exp Dent*. 2020;12(8):e771-e776.





24. Vandone AM, Donadio M, Mozzati M, Ardine M, Polimeni MA, Beatrice S, Ciuffreda L, Scoletta M. Impact of dental care in the prevention of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a single-center clinical experience. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol/ESMO* 2012;23:193–200.
25. Sahin O, Odabasi O. Serum Markers of Bone Turnover in Medication Related Osteonecrosis of the Jaw Patients. *EC Dental Science* 2018;17:504-10.
26. Vescovi P, Merigo E, Meleti M. Conservative surgical management of stage I bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Int J Dent* 2014;2014:107690.
27. Sahin O. Medication-related osteonecrosis of the jaw: A survey of knowledge, practices and opinions of dentists. *Ann Med Res* 2020;27(9):2421-7.
28. Vescovi P, Merigo E, Meleti M, Manfredi M. Bisphosphonate-associated osteonecrosis (BON) of the jaws: a possible treatment? *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2006;64:1460–62.
29. Nisi M, La Ferla F, Karapetsa D. Conservative surgical management of patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a series of 120 patients. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2016;54:930–35.
30. Lerman MA, Xie W, Treister NS, Richardson PG, Weller EA, Woo SB. Conservative management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: staging and treatment outcomes. *Oral Oncol* 2013;49: 977-83.
31. Melea PI, Melakopoulos I, Kastritis E, Tesseromatis C, Margaritis V, Dimopoulos MAve ark. Conservative treatment of bisphosphonate- related osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients. *Int J Dent* 2014; 2014: 427273.
32. Bodem JP, Schaal C, Kargus S. Surgical management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw stages II and III. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2016;121:367–72.
33. Şahin O. Medication Related Osteonecrosis of the Jaw: What is the Key Point? *Scientific Archives Of Dental Sciences* 2019;2:1.
34. Ripamonti CI, Cislighi E, Mariani L, Maniezzo M. Efficacy and safety of medical ozone (O<sub>3</sub>) delivered in oil suspension applications for the treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases treated with bisphosphonates: preliminary results of a phase I-II study. *Oral Oncology*. 2011;47:185–90.
35. Freiburger JJ. Utility of hyperbaric oxygen in treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2009;67:96–106.
36. Mendonca JJ, Juiz-Lopez P. Regenerative facial reconstruction of terminal stage osteoradionecrosis and other advanced craniofacial diseases with adult cultured stem and progenitor cells. *Plast Reconstr Surg* 2010;126:1699-709.
37. Altay MA, Tasar F, Tosun E. Low-level laser therapy supported surgical treatment of bisphosphonate related osteonecrosis of jaws: a retrospective analysis of 11 cases. *Photomed Laser Surg* 2014;32:468–475.
38. Keskinruzgar A, Bozdog Z, Aras MH, Demir T, Yolcu U, Cetiner S. Histopathological Effects of Teriparatide in Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: An Animal Study. *J Oral Maxillofac Surg* 2016;74:68-78.
39. 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;110:593–96.
40. Bocanegra-Pérez S, Vicente-Barrero M, Knezevic M. Use of platelet-rich plasma in the treatment of bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2012;41:1410–15.

41. Sahin O, Aliyev T, Tatar B. Leucocyte-rich and platelet-rich fibrin (L-PRF) for the treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) with long term follow-up. *Biomed J Sci Tech Res* 2018;2:1-3.
42. Gönen ZB, Soyulu E, Akbulut N. Maksillofasiyal Cerrahide Kök hücre Uygulamaları. *Türkiye Klinikleri J Oral Maxillofac Surg- Special Topics* 2016;2:36-41.
43. Ogata K, Katagiri W, Osugi M, Kawai T, Sugimura Y, Hibi H, Nakamura S, Ueda M. 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.
44. Osugi M, Katagiri W, Yoshimi R, Inukai T, Hibi H, Ueda M. Conditioned media from mesenchymal stem cells enhanced bone regeneration in rat calvarial bone defects. *Tissue Eng Part A* 2012;18:1479-89.
45. Voss PJ, Matsumoto A, Alvarado E, Schmelzeisen R, Duttenhöfer F, Poxleitner P. Treatment of stage II medication-related osteonecrosis of the jaw with necrosectomy and autologous bone marrow mesenchymal stem cells. *Odontology*. 2017;105:484-93.
46. Vescovi A, Gritti A, Cossu G, Galli R. Neural stem cells: plasticity and their transdifferentiation potential. *Cells Tissues Organs*. 2002;171:64-76.
47. Weissman IL. Stem cells: units of development, units of regeneration, and units in evolution. *Cell*. 2000;100:157-68.
48. Trounson A. The production and directed differentiation of human embryonic stem cells. *Endocr Rev*. 2006;27:208-19.
49. Jacobsen LO, Marks EK, Robson MJ, et al. Effect of spleen protection on mortality following x-irradiation. *J Lab Clin Med*. 1949;34:1538.
50. Lorenz E, Uphoff D, Reid TR, et al. Modification of irradiation injury in mice and guinea pigs by bone marrow injections. *J Natl Cancer Inst* 1951;12:197.
51. Till JE, McCulloch EA. A direct measurement of the radiation sensitivity of normal Mouse bone marrow cells. *Radiat Res*. 1961;14:213.
52. Rimondini L, Mele S. Stem cell Technologies for tissue regeneration in dentistry. *Minerva Stomatol* 2009;58:483-500.
53. Handa K, Saito M, Tsunoda A, Yamauchi M, Hattori S, Sato S, et al. Progenitor cells from dental follicle are able to form cementum matrix in vivo. *Connect Tissue Res* 2002;43:406-8.
54. Koyama N, Okubo Y, Nakao K, Osawa K, Fujimura K, Bessho K. Pluripotency of mesenchymal cells derived from synovial fluid in patients with temporomandibular joint disorder. *Life Sciences* 2011;89:741-7.
55. Porada CD, Almeida-Porada G. Mesenchymal stem cells as therapeutics and vehicles for gene and drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev* 2010;62:1156-66.
56. Behnia H, Khojasteh A, Soleimani M, Tehranchi A, Khoshzaban A, Keshel SH, et al. Secondary repair of alveolar clefts using human mesenchymal stem cells. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009;108:1-6.
57. Kim SH, Kim KH, Seo BM, Koo KT, Kim T, Seol YJ, Young K, Rhyu C, Chung CP, Lee YM. Alveolar bone regeneration by transplantation of periodontal ligament stem cells and bone marrow stem cells in canine peri-implant defects model: A pilot study. *J Periodontol* 2009;80:1815-23.
58. Mesimaki K, Lindroos B, Tornwall J, Mauno J, Lindqvist C, Kontio R, et al. Novel maxillary reconstruction with ectopic bone formation by GMP adipose stemcells. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2009;38:201-9.



59. Rickert D, Sauerbier S, Nagursky H, Menne D, Vissink A, Raghoobar GM. Maxillary sinus floor elevation with bovine bone mineral combined with either autogenous bone or autogenous stem cells: a prospective randomized clinical trial. *Clin Oral Implants Res* 2010;22:251-8.
60. Meijer GJ, deBruijn JD, Koole R, van Blitterswijk CA. Cell based bone tissue engineering in jaw defects. *Biomaterials* 2008;29:3053-61.
61. Alkaisi A, Ismail AR, Mutum SS, Ahmad ZA, Masudi S, Abd Razak NH. Transplantation of human dental pulp stem cells: enhance bone consolidation in mandibular distraction osteogenesis. *J Oral Maxillofac Surg.* 2013;71:1758.e1-13.
62. Shayesteh YS, Khojasteh A, Soleimani M, Alikhasi M, Khoshzaban A, Ahmadbeigi N. Sinus augmentation using human mesenchymal stem cells loaded into a beta-tricalcium phosphate/hydroxyapatite scaffold. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008;106:203-9.
63. Matsuura Y, Atsuta I, Ayukawa Y, Yamaza T, Kondo R, Takahashi A, Ueda N, Oshiro W, Tsukiyama Y, Koyano K. Therapeutic interactions between mesenchymal stem cell for healing medication related osteonecrosis of the jaw. *Stem Cell Res Ther* 2016;7;119.
64. Li Y, Xu J, Mao L, Liu Y, Gao R, Zheng Z, Chen W, Le A, Shi S, Wang S. Allogeneic mesenchymal stem cell therapy for bisphosphonate-related jaw osteonecrosis in Swine. *Stem Cells Dev* 2013;22:2047-56.
65. Kaibuchi N, Iwata T, Yamato M, Okano T, Ando T. Multipotent mesenchymal stromal cell sheet therapy for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in a rat model. *Acta Biomater.* 2016;42:400-10.
66. Şahin O. The Role of Dental Pulp Stem Cells in Oral and Maxillofacial Surgery. *Scientific Archives Of Dental Sciences* 2019;5:1.
67. Cella L, Oppici A, Arbasi M, Moretto M, Piepoli M, Vallisa D, Zangrandi A, Di Nunzio C, Cavanna L. Autologous bone marrow stem cell intralesional transplantation repairing bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw. *Head Face Med.* 2011;7:16.