



İLACA BAĞLI ÇENE KEMİĞİ OSTEONEKROZU: BİR DERLEME

MEDICATION RELATED OSTEONECROSIS OF THE JAWBONES: A REVIEW

Doç. Dr. Mehmet Melih ÖMEZLİ*
Dr. Öğr. Üyesi Damla TORUL*

Doç. Dr. Ferhat AYRANCI*
Arş. Gör. Dt. Emine ÖRNEK AKDOĞAN*

Makale Kodu/Article code: 4208

Makale Gönderilme tarihi: 14.11.2019

Kabul Tarihi: 20.03.2020

DOI : 10.17567/ataunifd.706825

M. Melih Ömezli: ORCID ID: 0000-0000-0002-6606-6593

Ferhat Ayrancı: ORCID ID: 0000-0001-7126-5696

Damla Torul: ORCID ID: 0000-0003-2323-606X

Emine Örnek Akdoğan: ORCID ID: 0000-0002-0701-1103

ÖZ

İlaça Bağlı Çene Kemliği Osteonekrozu (MRONJ) bifosfonatlar yanında antiosteoklastik ve antianjiyojenik aktiviteye sahip ilaçların kullanımı sonucu ortaya çıkan, maksilla ve mandibulada nekrotik kemik varlığı ile karakterize bir komplikasyondur. Hem hekimler hem de hastalar için ciddi bir problem oluşturan bu özgün komplikasyonun optimum düzeyde yönetimini sağlayarak hastaların ekonomik ve sosyal mağduriyetlerini önleyecek tedavi protokolü ile ilgili bir fikir birliği bulunmamaktadır. Bu derlemenin amacı MRONJ'un etyopatolojisi ve güncel tedavi stratejilerini literatür ışığında sunmaktır.

Anahtar kelimeler: osteonekroz, bifosfonat, denosumab, bevacizumab

ABSTRACT

Medication Related Osteonecrosis of the Jaws (MRONJ) is a complication characterized by the appearance of necrotic bone in the maxilla and mandible, resulting from the use of bisphosphonates as well as drugs with antiosteoclastic and antiangiogenic activity. No consensus has been reached regarding the treatment protocol that will prevent the economic and social burden of the patients by providing optimum management of this unique complication which constitutes a serious problem for both physicians and patients. The aim of this review is to present the etiopathology and current treatment strategies of MRONJ in the light of the literature.

Keywords: osteonecrosis, bisphosphonate, denosumab, bevacizumab

* Ordu Üniversitesi Dış Hekimliği Fakültesi, Ağız, Dış ve Çene Cerrahisi Ana Bilim Dalı, Ordu.

Kaynakça Bilgisi: Ömezli MM, Ayrancı F, Torul D, Örnek Akdoğan E. İlaça bağlı çene kemliği osteonekrozu: bir derleme. Atatürk Üniv Dış Hek Fak Derg 2021; 31: 115-23.

Citation Information: Ömezli MM, Ayrancı F, Torul D, Örnek Akdoğan E. Medication related osteonecrosis of the jawbones: a review. J Dent Fac Atatürk Uni 2021; 31: 115-23.

GİRİŞ

Patolojik durumların tedavisinde kullanılan ilaçların tedavi edici etkileri olduğu gibi birçok yan etkileri de bulunmaktadır.¹ Bu yan etkilerden biri de günümüzde yaygın olarak kullanılan bifosfonat grubu ilaçların neden olduğu çene kemliği osteonekrozudur.^{2,3} Bifosfonat kullanımına bağlı gelişen bu özgün komplikasyon literatürde ilk olarak 2003 yılında, Marx tarafından bildirilmiştir.⁴ Bifosfonatlar osteoporoz, kemik metastazları, malign hiperkalsemi, Paget hastalığı ve multipl miyelom gibi kemliği etkileyen hastalıkları tedavi etmek için kullanılan güçlü osteoklastogenez inhibitörü ilaçlardır.⁵ Bifosfonata bağlı çene kemliği osteonekrozu (BRONJ), Amerikan Oral ve Maksillofa-

siyal Cerrahi Derneği (AAOMS) tarafından 2009 yılında; bifosfonat kullanmış ya da kullanmakta olan, baş-boyun bölgesine radyoterapi almamış hastalarda maksillofasiyal bölgede sekiz haftadan daha uzun süre var olan ekspoze nekrotik kemik görüntüsü şeklinde tanımlanmıştır.⁶ On yılı aşkın zamandır metastatik kemik hastalığı, osteoporoz gibi hastalıkları tedavi etmek için bifosfonat grubu ilaçlar dışında antianjiyojenik ve antiosteoklastik aktiviteye sahip ilaçların kullanımı sonucunda BRONJ benzeri komplikasyonlar bildirilmiştir.^{7, 8} Bu ilaçlar ile yapılan tedaviler sonucu maksilla ve mandibulada görülen osteonekroz vakalarının artmasıyla AAOMS, 2014 yılında BRONJ teriminin, ilaca bağlı çene kemliği osteonekrozu (MRONJ) şeklinde değiştirilmesini önermiştir.⁹



MRONJ, antirezorptif veya antianjiyojenik ilaç kullanan ve baş-boyun bölgesinde radyoterapi öyküsü olmayan hastalarda maksillofasial bölgede sekiz haftadan daha uzun süre var olan ekspoze nekrotik kemik görüntüsü şeklinde tanımlanmaktadır.¹⁰ Bununla birlikte MRONJ ekspoze kemik olmadan derin periodontal cep, mobil diş, trismus, alt dudakta hipoestezi/ uyuşukluk ve odontojenik olmayan ağrı gibi semptomlar ile de karşımıza çıkabilmektedir.²

MRONJ Gelişimine Sebep Olan İlaçlar

Osteonekroz oluşumuna sebep olduğu bilinen ilaçlar antitümör terapisinde ve çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılan antirezorptif ve antianjiyojenik ajanlardır. Bahsi geçen ilaçlar osteoklastik ve osteoblastik aktivite arasındaki fizyolojik dengeyi bozup kemik remodelingini azaltmaktadır.²

Antirezorptif İlaçlar Bifosfonatlar

Bifosfonatlar, endojen kemik düzenleyicisi olarak da bilinen pirofosfatların sentetik analoglarıdır. Nitrojen içerme durumuna göre iki tür bifosfonat vardır ve her ikisi de aynı fosfor-karbon-fosfor omurgasından meydana gelir. Birinci kuşak bifosfonatlar başka bir deyimle alkilbifosfonatlar nitrojen içermeyen gruptur. İkinci kuşak ve üçüncü kuşak aminobifosfonatlar nitrojen içeren gruptur.⁵ Nitrojen içeriği bifosfonatların potansiyelinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir. Böylelikle kemik rezorpsiyonunu inhibe etme potansiyeli aminobifosfonatlarda alkilbifosfonatlara göre daha fazladır.²

Bifosfonatlar kemik rezorpsiyonu inhibe etmesi ve antianjiyojenik özelliklerinden dolayı osteoporoz, malign hiperkalsemi, kemik metastazı ve multipl miyelom gibi hastalıkların iskeletsel komplikasyonlarının önlenmesi için kullanılmaktadır.^{2,10} Oral bifosfonatlar daha çok osteopeni ve osteoporoz hastalarının tedavilerinde kullanılırken intravenöz bifosfonatlar özellikle meme, akciğer ve prostat kanserleri gibi malign hastalıkların kemik metastazlarında veya multipl miyelom hastalarında gelişen litik lezyonların yönetiminde kullanılmaktadır.^{3, 11}

Bifosfonatlar fosfor-karbon-fosfor yapısı dolayısıyla kalsiyum gibi iyonlara affinite gösterir. Bu nedenle dolaşımdan hızlı bir şekilde temizlenip aktif remodeling alanlarındaki kemik mineral yüzeylerine kolayca bağlanır ve bağlandıkları yerden salınmaya başlarlar. Aynı zamanda osteoklastik hücreler tarafından emilirler ve bu hücrelerde birikirler. Alkilbifosfonatlar osteoklastik hücrelerde birikerek adenozintrifosfat (ATP)'ye bağımlı enzimleri inhibe edip, osteoklast

apoptozisini indükleyerek kemik rezorpsiyonunu inhibe eder. Kemik rezorpsiyonunu daha güçlü bir şekilde inhibe eden aminobifosfonatlar ise hücre içinde mevalonat yolunun en önemli enzimlerinden biri olan farnesil difosfat (FPP) sentezini inhibe eder.¹² Ayrıca bifosfonatların fibroblast ve endotel fonksiyonu üzerine olumsuz etkilerinden dolayı anjiyogenezisi engellediği de bildirilmiştir.¹³ Wood ve arkadaşlarının yayınladığı bir çalışmada zoledronik asidin, birkaç farklı in vitro ve in vivo modelde antianjiyojenik aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir.¹⁴ Tedavisinde zoledronik asit kullanılan kanserli hastalar üzerinde Santini ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, dolaşımdaki Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF) seviyelerinin azaldığı bildirilerek bu veriler desteklenmiştir.¹⁵ Bifosfonatlar ile ilgili Landesberg ve arkadaşlarının in vitro çalışmasında hücrel proliferasyonun baskılandığı gösterilmiştir.¹⁶ Bifosfonatların ayrıca yumuşak doku toksisitesine neden olduğu da bildirilmiştir.¹⁷

Bifosfonatların yarı ömürleri dolaşımda sadece birkaç saat olmasına karşın vücutta 10 yılı aşkın süreyle kalabilirler ve uzun bir süre yavaş yavaş salınırlar. İlaç kesilmesinden sonra bile MRONJ riski devam eder.² Bifosfonatlar genellikle iyi tolere edilirler ancak, özofajit, kas-iskelet sistemi ağrısı, hipokalsemi, oküler inflamasyon ve çenelerin osteonekrozu gibi bazı yan etkiler ortaya çıkabilir.¹⁸ Ayrıca bifosfonatların nefrotoksik etkisinin olduğu da bildirilmiştir.¹⁹

RANK Ligand İnhibitörleri (Denosumab)

Nükleer faktör kappa-B ligand (RANK-L) osteoklastik aktiviteyi düzenleyen proteinlerden biridir. İnhibitör RANK-L ise RANK-L'nin nükleer reseptörüne bağlanmasını önleyip osteoklastik aktiviteyi engelleyen antikordur. Denosumab gibi bu fonksiyona sahip ilaçlar malign tümörlerin kemik metastazı gibi patolojik durumların tedavisinde kullanılmaktadır ancak multipl miyelom tedavisinde endikasyonları yoktur.⁹ Cummings ve arkadaşlarının yayınladığı klinik çalışmada postmenapozal osteoporoz hastası olan 7868 hastaya her 6 ayda bir 36 ay boyunca 60 mg Denosumab subkutan verildiğinde, vertebra ve kalça kırığı riskinde azalma görülmüştür.²⁰

Bifosfonatlar ve denosumabın kemik dokusu üzerine etkileri benzer olup her ikisi de osteoklastik aktiviteyi inhibe ederler. Ancak etki mekanizmaları farklıdır. Bununla birlikte denosumab aksiyon süresi bifosfonatlardan daha kısadır.² Bifosfonatların aksine RANK-L inhibitörleri kemiğe bağlanmaz ve kemik remodelingi üzerine etkileri tedavinin kesilmesinden sonraki 6 ay içinde çoğunlukla azalır.⁹ Kesin bir kanıt



bulunmamasına rağmen, denosumabın dentoalveolar cerrahi işlemlerden altı ay önce kesilmesinin MRONJ riskini azalttığı bildirilmiştir.¹⁸

Denosumab, bifosfonatlardan farklı olarak nefrotoksik değildir. Bu nedenle böbrek hastalığı olanlarda zoledronik aside alternatif bir ilaç olabilir. Ancak kreatin klirensi (GFR)<30 olduğunda hipokalsemi görülme olasılığı denosumab ile daha fazladır.²¹ Fiziki ve arkadaşlarının prostat kanseri olan hastalarda yaptığı bir çalışmada denosumabın iskelet ile ilişkili olayları önlemede ve geciktirmede zoledronik asitten biraz daha üstün olduğu gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada denosumabın subkütan kullanılması, renal monitörizasyon ve doz ayarlaması gerektirmemesi gibi durumlardan dolayı zoledronik asitten daha üstün olduğu ileri sürülmüştür.²² Bifosfonatların aksine, denosumab ile yumuşak doku toksisitesi bildirilmemiştir.⁹

RANK-L, yalnızca osteoklastogenezi düzenlemez, aynı zamanda immün sistemde de işlev görür. RANK-L inhibisyonunun, kanser veya enfeksiyon riskini artırabileceği bildirilmiştir.²³ Cummings ve arkadaşlarının çalışmasında denosumab ile tedavi edilen hastalarda selülit nedeniyle hastanede yatış insidansında artış gözlenmiştir.²⁰

Denosumab ve bifosfonatlar, hipokalsemi, aşırı duyarlılık (alerjik cilt reaksiyonları, hipotansiyon, dispne ve anjiyoödem), atipik femur kırığı ve çenenin osteonekrozu gibi ortak yan etkilere sahiptir.²⁴

Antianjiyojenik İlaçlar

Anjiyogenez inhibitörleri, çeşitli sinyal moleküllerine bağlanır ve yeni kan damarlarının oluşumunu engeller. Bu ilaçlar, gastrointestinal tümörlerin, renal hücreli karsinomların, nöroendokrin tümörlerin ve diğer malignitelerin tedavisinde kullanılmaktadır.⁹

Bevacizumab

VEGF'nin hücresele reseptörü, kanser ilerlemesinde önemli bir rol oynar, ancak antianjiyojenik ilaçlar ile kontrol edilebilir.² Bevacizumab VEGF'nin izoformlarını inhibe eden monoklonal bir antikordur. Bu antikor anjiyogenezisi bloke ederek tümörün büyümesi için gerekli olan yeni damar oluşumunu, tümörün büyümesini, invazyonunu ve metastazını engellemekle birlikte mikrodamar bütünlüğünü tehlikeye atabilir.²⁵ Bevacizumabın en ciddi yan etkileri gastrointestinal perforasyonlar, cerrahi ve yara iyileşmesi komplikasyonları ve kanamadır. En yaygın yan etkileri arasında tromboembolizm, proteinüri ve hipertansiyon bulunur.^{26,27} Ayrıca bevacizumabın tümörün oksijenlenmesini arttırdığı ve dolayısıyla kemoterapi ajanlarının

tümöre ulaşma ve onunla etkileşme sürecine katkıda bulunduğu ortaya konmuştur.²⁶ Bevacizumabın tek başına kullanımına bağlı ilk osteonekroz vakası 2008 yılında Estilo tarafından bildirilmiştir.⁷

Sunitinib

2006 yılında Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylanmasından beri kullanılmaya başlanan sunitinib, yeni geliştirilen bir antianjiyojenik ilaçtır.²⁸ Renal hücreli karsinom ve gastrointestinal stromal tümörlerin dirençli formlarında kullanılır. Sunitinib, tirozin kinazı ve VEGF reseptörü, Tomboosit kaynaklı büyüme faktörü reseptörü, koloni-stimüle edici faktör tip 1 reseptörü (CSF-1R) gibi faktörleri inhibe ederek etki gösterir.²⁹ Böylelikle sunitinib anjiyogenez, tümör büyümesini ve metastaz oluşumunu inhibe eder.³⁰ Ağrı, hipertansiyon, gastrointestinal toksite, proteinüri, nörotoksite, epistaksis, koagülasyon bozuklukları, hipotiroidi, tat almada değişiklik ve mukozit gibi yan etkileri görülmektedir. Yan etkilerin çoğu geri dönüşümlüdür ve sunitinibin tamamen kesilmesini gerektirmez.¹⁹ 10 yılı aşkın zamandır yapılan çalışmalarda raporlar sunitinib gibi tirozin kinaz inhibitörleriyle ilişkili MRONJ vakaları bildirmiştir.^{13, 28, 31}

MRONJ'un Klinik Bulguları

Osteonekroz, yavaş ilerleyen ve kendiliğinden iyileşemeyen nekrotik kemik dokusu şeklinde kendini gösterir.⁵ Klinik olarak belirginleşmeden önce çenede ağrı, mukozal kızarıklık, eritem, mukozal ülserasyon, dişte mobilite gibi farklı belirtiler gösterebilir.³ İlerledikçe sarı renkli nekrotik kemiğin yanında intraoral veya ekstraoral fistül, abse, selülit gibi enfeksiyon belirtileri, alt dudak veya çene bölgesinde hipoestezi veya parastezi, Aktinomiçes enfeksiyonu da tabloya eşlik edebilir.^{3,32} Daha ileri dönemlerde mandibulada kırıklar ve/veya maksilla, maksiller sinüs ve komşu dokulardan göze, meninkse ve beyine yayılan enfeksiyon yaşamı tehdit eden bir komplikasyon olarak karşımıza çıkabilir.¹⁹

MRONJ'un Radyografik Bulguları

MRONJ'un radyografik özellikleri geniş bir yelpazede rapor edilmiştir. Osteonekroz, radyografide kemik sklerozu, lamina duranın kalınlaşması, komşu kortikal kemiğin erozyonu, periost reaksiyonu, spinal trabeküler kemiğin bozulması, çekim soketinde gecikmiş remodeling, mandibular kanalın belirginleşmesi, sekestrasyon ve patolojik kırık şeklinde kendini gösterir.^{11,33} Yapılan çalışmalarda en sık karşılaşılan radyografik bulgular kemik sklerozu ve osteoliz olarak belirtilmiştir.^{34,35} Ancak osteonekrozun erken evresinde anlamlı kemik tutulumu ve demineralizasyon olmadan



panoramik radyografiler bulgu vermez. Erken belirti çekim yeri ossifikasyonun olmaması ile gözlemlenir. Geç evrelerde yeterli kemik tutulumu olduğunda benekli kemik veya sekestrum şeklinde görüntü verir.³ Ancak periosteal reaksiyon, kortikal hipertrofi ve çenedeki osteomiyeliti teşhis etmek için kemik kalınlığı değişiklikleri için net radyolojik kriterler mevcut değildir.¹¹ Bilgisayarlı tomografide (BT), panoramik radyografilere göre lezyonlar üç boyutlu olarak daha ayrıntılı incelenebilmektedir. BT görüntülerinde baskın olarak osteolitik lezyonlar ve çenelerde periosteal kemik proliferasyonu olan veya olmayan sklerotik bölgeler görüntülenebilmektedir.³⁶ Ayrıca kortikal kemiğin marjinlerindeki düzensizlikler, kortikal kemiğin destrüksiyonu ve osteosklerotik alanlar da görüntülenebilmektedir.¹⁹ Konik-ışınlı bilgisayarlı tomografi (CBCT) ile, BT'ye kıyasla daha düşük radyasyon dozu ile nekroz alanı üç boyutlu olarak görüntülenebilir, ancak erken tanı için yararlı olduğu kanıtlanmamıştır. CBCT'nin cerrahi debridman sınırlarını belirlemek için yararlı olduğu düşünülmektedir.^{3,37} MRONJ'da manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile kemik iliğinin anormallikleri, çevredeki yumuşak dokular ve erken evrelerdeki kemikteki ödem görüntülenebilir.¹⁹ Kemikteki vaskülarizasyon değişikliklerini en iyi görüntülediği bilinen radyonükleotid görüntüleme (sintigrafi) osteonekrozun erken tanısında alternatif bir görüntüleme yöntemi olarak karşımıza çıkmaktadır.^{34, 36}

MRONJ Patogenezi

MRONJ'un tanımı 10 yılı aşkın bir süre önce yapılmıştır ancak patofizyolojisi henüz tam olarak açıklığa kavuşmamıştır.^{9, 10} Bir çalışmada MRONJ riski olan hastalardan biyopsi alınıp ışık mikroskobu altında hematoksilen eozin ile boyama yapılarak incelenen örneklerde nekrotik lamellar kemik fragmanları, lenfositler, plazma hücreleri, makrofajlar ve granülosit nötrofilleri, bakteriyel koloniler, Aktinomiçes (PAS +) ve epitel erozyonu ile akut ve kronik enflamasyon gösterilmiştir.³ Yine başka bir çalışmada hem gram pozitif hem de gram negatif bakterileri içeren karışık bakteriyel flora gösterilmiştir. Vakaların çoğunda PAS ve gram boyama ile Aktinomiçes gösterilmiştir.³⁸ Enflamasyon veya enfeksiyon uzun zamandır osteonekrozun önemli bir bileşeni olarak kabul edilmekte ve yapılan çalışmalar nekrotik kemik örneklerinde bakterileri, özellikle Aktinomiçes türlerini rapor etmiştir.^{9,39-41} Aktinomiçesin birçok vakada histolojik bulgu olarak görülmesinden dolayı araştırmacılar bu türün MRONJ'un patogenezinde rol oynadığını savunmaktadır.³⁸

Ayrırcı Tanılar

Klinikte sıklıkla karşılaştığımız alveoler osteitis, sinüzit, gingivitis ve periodontitis, çürük, periapikal enfeksiyon, diş ağrısı, atipik nevralljiler, fibro-osseöz lezyonlar, sarkom, kronik sklerozan osteomiyelit, osteoradyonekroz, temporomandibular eklem hastalıkları gibi durumlar ile MRONJ'un karıştırılması mümkündür.⁹ Ayrıca sekesterin antirezortif veya antianjiyojenik ilaç kullanmayan hastalarda da meydana gelebileceği unutulmamalıdır.⁹ MRONJ'un bazı radyografik görüntüleri de osteomiyelit, osteoradyonekroz ve kemik metastazları gibi diğer kemik hastalıklarıyla benzerlik gösterebilir, bu nedenle ayrıntılı tıbbi ve fizik muayene, doğru tanı ve tedavi planlamasında önem arz etmektedir.³³

MRONJ için Risk Faktörleri

MRONJ'un çoklu etyolojiye ve risk faktörlerine sahip olduğu düşünülmektedir.¹³ Bu risk faktörlerini ilaçla ilgili faktörler (dozu, tipi, tedavi süresi), lokal faktörler (dentoalveolar cerrahi, periodontal hastalıklar, önceden var olan enflamatuar durumlar, protez kullanımı), sistemik ve demografik faktörler (yaş, ırk) ve genetik faktörler olarak ele alabiliriz.^{5,42,43} Periodontal hastalık veya periapikal patoloji gibi önceden var olan enflamatuar hastalıklar iyi bilinen bir risk faktörüdür.⁹ Saad ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kanser hastalarında önceden var olan enflamatuar diş hastalığı, vakaların % 50'sinde risk faktörü olarak gösterilmiştir.⁴⁴ Bifosfonatların kemikte biriken dozunun ne kadar olduğunu bilmek, MRONJ gelişme riskini belirlemek için çok önemlidir. Dolayısıyla, oral bifosfonatlarla ilişkili riskin 3 yıllık kullanımdan sonra artacağı tahmin edilmektedir.¹⁸ Filleul ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, tüm MRONJ vakalarının % 67'sinin diş çekimlerinden sonra geliştiği ve sadece % 26'sının kendiliğinden oluştuğu sonucuna varılmıştır. Ayrıca periodontal hastalıklar (% 16), hormonal tedavi (% 9), sigara (% 3), diyabet (% 2), hiperlipidemi (% 2) ve aşırı alkol tüketimi (% 1) risk faktörü olarak kabul edilmiştir.⁴⁵ Başka bir çalışmada RANK-L inhibitörü olan denosumab kullanan kanserli hastalarda, MRONJ riskinin % 0,7 olduğu bildirilmiştir.⁴⁶

İntravenöz olarak verilen bifosfonatların genellikle oral yoldan uygulananlardan daha güçlü olduğu ve bu nedenle intravenöz bifosfonat alan hastalarda osteonekroz riskinin daha yüksek olduğu kanıtlanmıştır.⁵ AAOMS, diş çekiminden sonra MRONJ gelişme riskini oral bifosfonat uygulanan hastalarda % 0,5 ve intravenöz bifosfonat kullanan hastalarda %

1,6-14,8 olarak bildirmiştir.⁹ Bifosfonat veya antirezorptif tedavinin süresi de osteonekroz gelişimi için risk teşkil etmektedir. Henry ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada zoledronat ve denosumab kullanan kanser hastalarında, osteonekroz gelişme insidansının sırasıyla 1 yılda % 0,6 ve % 0,5, 2 yılda % 0,9 ve % 1,1 ve 3 yılda % 1,3 ve % 1,1 olduğu gösterilmiştir.⁴⁷ Başka bir çalışmada antianjiyojenik ilaç olan bevacizumab ile tedavi gören kanser hastalarında MRONJ riskinin % 0,2, hem bevacizumab hem de zoledronik asit kullanan hastalarda riskin daha da yüksek (% 0,9) olduğu bildirilmiştir.¹⁹ Bazı eşlik eden hastalıkların ve ilaçların da MRONJ riskini artırdığı görülmüştür ki bunlar kortikosteroidler ve immünsüpresif tedavi olarak karşımıza çıkmaktadır.¹⁸ Rao ve arkadaşlarının yaptığı bir hayvan çalışmasında zoledronik asit ve deksametazon verilen hayvanlarda sadece zoledronik asit verilenlere göre MRONJ gelişme riski daha yüksek oranda gösterilmiştir.⁴⁸ MRONJ'un mandibulada % 73, maksillada % 22,5, iki çenede birlikte % 4,5 oranında görüldüğü bildirilmiştir.⁴⁴

Genetik faktörler incelendiğinde tek nükleotid polimorfizmlerinin (SNP) de MRONJ ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. SNP'lerin çoğunun, kemik döngüsü, kollajen oluşumu veya bazı metabolik kemik hastalıkları ile ilişkili gen bölgelerinde yer aldığı belirtilmiştir. Katz ve arkadaşları, kemik dönüşümünden sorumlu COL1A1, RANK, MMP2, OPG ve OPN gibi 5 genin MRONJ gelişimiyle ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Buna göre gen skoru 5 veya daha fazla olanlarda osteonekroz oluşumu % 57 olarak bildirmişlerdir.⁴⁹ Nicoletti ve arkadaşlarının çalışmasında, RBMS3 geninde (kemik yoğunluğu ve kollajen oluşumu ile ilişkili) SNP'li hastalarda, osteonekroz gelişme olasılığının 5 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir.⁵⁰ Park ve arkadaşları MRONJ gelişiminde ırk katkısını risk faktörü olarak göstermişlerdir.⁵¹ Asyalı kadınların, diğer etnik kökenlerden kadınlara kıyasla en düşük kemik mineral yoğunluğuna sahip olduğu bulunmuştur. Böylece daha yüksek osteoporoz riski ve buna bağlı olarak daha yüksek MRONJ riskine neden olacağı bildirilmiştir.^{3, 51, 52}

MRONJ'un Önlenmesi

MRONJ'un hastaların yaşam kalitesi, konforu üzerinde büyük etkisi vardır ve bazı durumlarda iyileşme uzun zaman alabilmektedir. Bu nedenle MRONJ'un önlenmesi büyük önem taşımaktadır.¹⁰ AAOMS, MRONJ riskinin azaltılması için antirezorptif veya antianjiyojenik ilaçlardan yararlanan hastaların tedavisinde multidisipliner bir yaklaşımı desteklemektedir.⁹ Dolayısıyla diş hekimlerinin öncelikle hastalarının genel

sağlığı hakkında mesleki bilgiye sahip olması gerekmektedir. Ayrıca tıp hekimlerinin de antirezorptif ve antianjiyojenik ilaçla tedavi planlanan hastaların genel ağız dış sağlığı açısından değerlendirilmesi ve gelecekteki invaziv tedavilerin önlenmesi, diş enfeksiyonlarının elimine edilmesi için diş hekimleri ile birlikte konsülte etmeleri gerekmektedir.² Hastaların klinik ve radyografik olarak detaylı incelemeleri yapıp hasta motivasyonu, diş bakımı ile ilgili hasta eğitimi, florür uygulaması, klorheksidin gargara, periodontal hastalık, kök varlığı, çürük, periapikal patoloji ve protez stabilitesi gibi faktörler göz önünde bulundurulmalıdır.⁹ Dimopoulos ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada koruyucu önlemler alındığında hastalarda osteonekroz insidansının neredeyse 3 kat azalmış olduğu gösterilmiştir.⁵³

Antirezorptif ve antianjiyojenik ilaçlar ile tedavisi devam eden hastalarda diş çekiminden kaçınılmıyorsa bazı önlemler almak gerekir. Heufelder ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, böyle bir geçmişi olan 68 hastaya perioperatif antibiyotik verilip çekim bölgeleri primer kapatılmıştır. Diş çekimi bölgesindeki tam mukozal iyileşme oranının % 97 olduğu bildirilmiştir.⁵⁴ Yine başka bir çalışmada diş çekiminden kaçınılması mümkün değilse, alveolektomi ve biyolojik membran yerleşiminin bu hastalar için MRONJ riskini anlamlı derecede azalttığı görülmüştür.⁵⁵ Bazı insan ve hayvan çalışmalarında, diş çekimi ve dentoalveolar cerrahinin MRONJ patogenezinde tetikleyici faktörler olmadığı; bunun yerine, MRONJ'u lokal enflamasyon ve enfeksiyon gibi lokal oral risk faktörlerinin tetiklediği bildirilmiştir.^{10,53,56} Bu nedenle bifosfonat kullanım öyküsü olan hastalarda diş çekimi gibi oral cerrahi işlemlerden kaçınmanın gereksiz olduğu aksine diş çekimi veya dentoalveolar cerrahi çenedeki marjinal veya apikal periodontitis gibi lokal enfeksiyonları ortadan kaldırdığı için MRONJ gelişim riskini azalttığı sonucuna varılmıştır.¹⁰ Sonuç olarak MRONJ'un önlenmesinde risk-hasta tanımlaması büyük önem taşımakta olup, hekimlerin bu konuda yeterli bilgiye sahip olmaları hastalar için daha iyi bir yaşam kalitesi sağlayabileceği ve hatta osteonekroz gelişimini önleyebileceği savunulmaktadır.²

MRONJ Tanı ve Tedavi Protokolü

MRONJ'un belirtileri klinik olarak 4 evrede görülmektedir (Tablo 1).⁵⁷ MRONJ'un tedavisi geniş çapta tartışılmış olup bu tedaviler arasında antibiyotik tedavisine destekleyici olarak klorheksidin gargara, hiperbarik oksijen veya düşük seviyeli lazer tedavisi (LLLT) yer almıştır. Cerrahi tedavi ise nekrotik kemiğin



konservatif debridmanından total rezeksiyonuna kadar değişebilmektedir.⁵⁸ AAOMS 2014 yılında yayınladığı kılavuzda MRONJ'un klinik evrelerine göre tedavi stratejilerini belirlemiştir (Tablo 2).⁹

Tablo 1. MRONJ'un evreleri

EVRE 0	Spesifik olmayan semptomlar klinik, radyografik bulgular
EVRE 1	Klinik olarak nekrotik ve ekspoze kemik mevcut, enfeksiyon bulgusu yok
EVRE 2	Klinik olarak nekrotik, ekspoze kemik ve enfeksiyon bulguları mevcut
EVRE 3	Nekrotik ve ekspoze kemiğe ek olarak ekstraoral fistül, apse veya patolojik kırığın da görüldüğü ciddi durum

Tablo 2. MRONJ tedavi stratejileri

EVRE	TEDAVİ STRATEJİSİ
*Evre 0: Spesifik olmayan klinik ve radyografik bulgular	*Ağrı kontrolü, enfeksiyon için antibiyotik terapisi
*Evre 1: Klinik olarak nekrotik ve ekspoze kemik mevcut, enfeksiyon bulgusu yok	*Oral antibakteriyel gargara *3 ayda bir klinik takip
*Evre 2: Klinik olarak nekrotik, ekspoze kemik ve enfeksiyon bulguları mevcut	*Oral antibiyotikler ile semptomatik tedavi *Oral antibakteriyel gargara *Ağrı kontrolü *Yumuşak doku irritasyonunu azaltmak için yüzeysel debridman
*Evre 3: Nekrotik ve ekspoze kemiğe ek olarak ekstraoral fistül, apse veya patolojik kırık mevcut	*Oral antibakteriyel gargara *Ağrı kontrolü ve antibiyotik tedavisi *Cerrahi debridman/ rezeksiyon

MRONJ tedavisi için en çok tercih edilen protokol cerrahi işlemlerdir ve genellikle antibiyotik destekli uygulanmaktadır. Literatürde konservatif cerrahi ve invaziv cerrahilerin ortalama başarıları sırasıyla % 53 ve % 67 olarak bildirilmiştir.² Evre 1 MRONJ hastalarına sistemik antibiyotikler ve bazı lokal cerrahi prosedürler önerilmektedir. Bununla birlikte 2. ve 3. evrelerde ise, konservatif tedavinin genellikle yetersiz olduğu ve bunun yerine cerrahi müdahale gerektiği savunulmuştur. Destekler nitelikte Kang ve arkadaşlarının çalışmasında cerrahi tedavinin başarı oranının % 84,2 ile % 89 arasında olduğunu gösterilmiştir.¹¹ Yine başka bir çalışmada cerrahi tedavinin başarı oranı % 91,8 olarak rapor edilmiştir.⁵⁸ Lemound ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 16 vakada nekrotik alanın cerrahi debridmanı sonunda lokal gingiva flepine ek olarak nazolabial flep ile yumuşak doku kapatılmıştır. Sonuç olarak nazolabial flep kullanılan deney grubunda % 68,8'lik bir başarı kaydedilmiştir. Lokal gingiva flepli kontrol grubunda ise bu oran % 18,7 olarak kaydedilmiştir. Bu sonuç cerrahi tedavide yumuşak doku kapatmanın önemini vurgulamaktadır.¹³ Başka bir çalışmada L-PRF ve BMP-2 ile ilişkili olarak cerrahi tedavinin etkinliği araştırılmış. Nekrotik kemiğin uzaklaştırılmasının ardından L-PRF ve BMP-2'nin birlikte yerleştirildiği vakarda % 96,7, sadece L-PRF yerleştirilen vakalarda % 88 başarı kaydedilmiştir.⁵⁹ MRONJ ile mücadelede iyi sonuçlar veren başka bir

tedavi yöntemi de LLLT'dir.² Ozon tedavisinin evre 1 ve 2 MRONJ'da hücre proliferasyonunu ve yumuşak doku iyileşmesini uyardığı bildirilmiştir.⁵⁶

Günümüzde yazarlar otofloresanın nekrotik ve vital kemik arasındaki sınırı belirlemesinin yararlı olduğunu savunmaktadırlar. MRONJ tedavisinde, son çalışmalar floresan kılavuzlu kemik cerrahisi için umut verici sonuçlar göstermiştir.⁶⁰⁻⁶² Özellikle cerrahi debridman sırasında, VELscope floresans lambası nekrotik kemiğin rezeksiyon sınırlarını belirlemek için intraoperatif bir kılavuz olarak kullanılabilir.⁶²

MRONJ, antirezortif ve antianjiyojenik ilaçların yan etkisi olarak karşımıza çıkan özgün bir komplikasyondur. Patofizyolojisi henüz açıklığa kavuşturulmamış olan MRONJ'un yönetiminde optimum klinik sonuçları sağlayabilecek tedavi yaklaşımı ile ilgili araştırmalar halen sürmektedir. Dolayısıyla MRONJ önlenmesinde risk-hasta tanımlaması ve önleme/tedavi yaklaşımları büyük önem taşımakta olup, hekimlerin bu konuda yeterli bilgiye sahip olmaları bu komplikasyonun minimuma indirilerek, zaten başka bir sistemik durum ile mücadele eden hastaların ekonomik, fonksiyonel ve psikolojik mağduriyetlerinin önüne geçebilmek için kritik önem arz etmektedir.

Bu çalışma, çalışmayı yürüten tüm yazarlar tarafından okunmuş ve onaylanmış orijinal bir çalışmadır. Herhangi bir yazar, kurum ya da kuruluş ile çıkar çatışması olmadığını belirtmek isteriz.

KAYNAKLAR

1. Aslan Ö, Vural H, Kömürcü Ş, Özet A. Kemoterapi Alan kanser hastalarına verilen eğitimin kemoterapi semptomlarına etkisi. CÜ Hemsirelik Yüksekokulu Derg 2006;10:15-28.
2. Ribeiro GH, Chrun ES, Dutra KL, Daniel FI, Grandó LJ. Osteonecrosis of the jaws: a review and update in etiology and treatment. Braz J Otorhinolaryngol 2018;84:102-8.
3. Manea HC, Urechescu HC, Balica NC, Pricop MO, Baderca F, Poenaru M, Horhat ID, Jifcu EM, Closca RM, Sarau CA. Bisphosphonates-induced osteonecrosis of the jaw - epidemiological, clinical and histopathological aspects. Rom J Morphol Embryol 2018;59:825-31.
4. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. J Oral Maxillofac Surg 2003;61:1115-7.
5. Crepin S, Laroche ML, Sarry B, Merle L. Osteonecrosis of the jaw induced by clodronate, an alkylbiphosphonate: case report and literature

- review. *Eur J Clin Pharmacol* 2010;66:547-54.
6. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B. 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.
 7. Estilo CL, Fornier M, Farooki A, Carlson D, Bohle G, 3rd, Huryn JM. Osteonecrosis of the jaw related to bevacizumab. *J Clin Oncol* 2008;26:4037-8.
 8. King R, Tanna N, Patel V. Medication-related osteonecrosis of the jaw unrelated to bisphosphonates and denosumab-a review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2019;127:289-99.
 9. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, O'Ryan F. 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.
 10. Topaloglu G, Koseoglu OT, Karaca C, Kosemehmetoglu K. The effect of chronic dental inflammation on development of Stage 0 medication-related osteonecrosis of the jaw. *J Craniomaxillofac Surg* 2017;45:1158-64.
 11. Kang MH, Lee DK, Kim CW, Song IS, Jun SH. Clinical characteristics and recurrence-related factors of medication-related osteonecrosis of the jaw. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg* 2018;44:225-31.
 12. Roelofs AJ, Thompson K, Gordon S, Rogers MJ. Molecular mechanisms of action of bisphosphonates: current status. *Clin Cancer Res* 2006; 12:6222s-30s.
 13. Lemound J, Muecke T, Zeller AN, Lichtenstein J, Eckardt A, Gellrich NC. Nasolabial Flap improves healing in medication-related osteonecrosis of the jaw. *J Oral Maxillofac Surg* 2018;76:877-85.
 14. Wood J, Bonjean K, Ruetz S, Bellahcene A, Devy L, Foidart JM, Castronovo V, Green JR. Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;302:1055-61.
 15. Santini D, Vincenzi B, Dicuonzo G, Avvisati G, Massacesi C, Battistoni F, Gavasci M, Rocci L, Tirindelli MC, Altomare V, Tocchini M, Bonsignori M, Tonini G. Zoledronic acid induces significant and long-lasting modifications of circulating angiogenic factors in cancer patients. *Clin Cancer Res* 2003;9:2893-7.
 16. Landesberg R, Cozin M, Cremers S, Woo V, Kousteni S, Sinha S, Garrett-Sinha L, Raghavan S. Inhibition of oral mucosal cell wound healing by bisphosphonates. *J Oral Maxillofac Surg* 2008; 66:839-47.
 17. Reid IR, Bolland MJ, Grey AB. Is bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw caused by soft tissue toxicity? *Bone* 2007;41:318-20.
 18. Aljohani S, Fliefel R, Ihbe J, Kuhnisch J, Ehrenfeld M, Otto S. What is the effect of anti-resorptive drugs (ARDs) on the development of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) in osteoporosis patients: A systematic review. *J Craniomaxillofac Surg* 2017;45:1493-502.
 19. Yazıcı T, Şentürk MF, Koçer G. İlaça bağlı olarak çene kemiklerinde görülen osteonekroz (mronj) medication related osteonecrosis of the jaws (Mronj). *SDÜ Sağlık Bilim Derg* 2017;2:50.
 20. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, Delmas P, Zoog HB, Austin M, Wang A, Kutilek S, Adami S, Zanchetta J, Libanati C, Siddhanti S, Christiansen C. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009;361:756-65.
 21. Van Poznak CH, Temin S, Yee GC, Janjan NA, Barlow WE, Biermann JS, Bosserman LD, Geoghegan C, Hillner BE, Theriault RL, Zuckerman DS, Von Roenn JH. American Society of Clinical Oncology executive summary of the clinical practice guideline update on the role of bone-modifying agents in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:1221-7.
 22. Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damiao R, Brown J, Karsh L, Milecki P, Shore N, Rader M, Wang H, Jiang Q, Tadros S, Dansey R, Goessl C. 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.
 23. Whyte MP. The long and the short of bone therapy. *N Engl J Med* 2006;354:860-3.
 24. Egloff-Juras C, Gallois A, Salleron J, Massard V, Dolivet G, Guillet J, Phulpin B. Denosumab-related osteonecrosis of the jaw: A retrospective study. *J Oral Pathol Med* 2018;47:66-70.
 25. Kerbel R, Folkman J. Clinical translation of angiogenesis inhibitors. *Nature Reviews Cancer* 2002;2:727-39.
 26. Bernold DM, Sinicrope FA. Advances in chemotherapy for colorectal cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:808-21.
 27. Li M, Kroetz DL. Bevacizumab-induced



- hypertension: Clinical presentation and molecular understanding. *Pharmacol Ther* 2018;182:152-160.
28. Fleissig Y, Regev E, Lehman H. Sunitinib related osteonecrosis of jaw: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2012;113:e1-3.
29. Demlova R, Turjap M, Pes O, Kostolanska K, Jurica J. Therapeutic Drug monitoring of sunitinib in gastrointestinal stromal tumors and metastatic renal carcinoma in adults - a review. *Ther Drug Monit* 2020;42:20-32.
30. Paech F, Abegg VF, Duthaler U, Terracciano L, Bouitbir J, Krahenbuhl S. Sunitinib induces hepatocyte mitochondrial damage and apoptosis in mice. *Toxicology* 2018;409:13-23.
31. Hoefert S, Eufinger H. Sunitinib may raise the risk of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: presentation of three cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010;110:463-9.
32. Otto S, Pautke C, Van den Wyngaert T, Niepel D, Schioldt M. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Prevention, diagnosis and management in patients with cancer and bone metastases. *Cancer Treat Rev* 2018;69:177-87.
33. Cardoso CL, Barros CA, Curra C, Fernandes LM, Franzolin SO, Junior JS, De Antoni CC, Curi MM. Radiographic findings in patients with medication-related osteonecrosis of the jaw. *Int J Dent* 2017;2017:3190301.
34. Stockmann P, Hinkmann FM, Lell MM, Fenner M, Vairaktaris E, Neukam FW, Nkenke E. 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;14:311-7.
35. Treister N, Sheehy N, Bae EH, Friedland B, Lerman M, Woo S. Dental panoramic radiographic evaluation in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Oral Dis* 2009;15:88-92.
36. Ogura I, Sasaki Y, Kameta A, Sue M, Oda T. Characteristic Multimodal imaging of medication-related osteonecrosis of the jaw: comparison between oral and parenteral routes of medication administration. *pol J Radiol* 2017;82:551-60.
37. Zirk M, Buller J, Zoller JE, Heneweer C, Kubler N, Lentzen MP. Volumetric analysis of MRONJ lesions by semiautomatic segmentation of CBCT images. *Oral Maxillofac Surg* 2019;23:465-72.
38. Shuster A, Reiser V, Trejo L, Ianculovici C, Kleinman S, Kaplan I. Comparison of the histopathological characteristics of osteomyelitis, medication-related osteonecrosis of the jaw, and osteoradionecrosis. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2019;48:17-22.
39. Troeltzsch M, Woodlock T, Kriegelstein S, Steiner T, Messlinger K, Troeltzsch M. Physiology and pharmacology of nonbisphosphonate drugs implicated in osteonecrosis of the jaw. *J Can Dent Assoc* 2012;78:c85.
40. Hansen T, Kunkel M, Weber A, James Kirkpatrick C. Osteonecrosis of the jaws in patients treated with bisphosphonates - histomorphologic analysis in comparison with infected osteoradionecrosis. *J Oral Pathol Med* 2006;35:155-60.
41. Çapar Gd, Cabbar F, Yalçın M, Tomruk CÖ. İlaçlara bağlı çene kemiği osteonekrozu: derleme. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi* 2015;13:118-129.
42. Maluf G, Caldas RJ, Silva Santos PS. Use of leukocyte- and platelet-rich fibrin in the treatment of medication-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2018;76:88-96.
43. Wazzan T, Kashtwari D, Almaden WF, Gong Y, Chen Y, Moreb J, Katz J. Radiographic bone loss and the risk of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) in multiple myeloma patients-A retrospective case control study. *Spec Care Dentist* 2018;38:356-61.
44. Saad F, Brown JE, Van Poznak C, Ibrahim T, Stemmer SM, Stopeck AT, Diel IJ, Takahashi S, Shore N, Henry DH, Barrios CH, Facon T, Senecal F, Fizazi K, Zhou L, Daniels A, Carriere P, Dansey R. 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;23:1341-7.
45. Filleul O, Crompton E, Saussez S. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a review of 2,400 patient cases. *J Cancer Res Clin Oncol* 2010;136:1117-24.
46. Scagliotti GV, Hirsh V, Siena S, Henry DH, Woll PJ, Manegold C, Solal-Celigny P, Rodriguez G, Krzakowski M, Mehta ND, Lipton L, Garcia-Saenz JA, Pereira JR, Prabhaskar K, Ciuleanu TE, Kanarev V, Wang H, Balakumaran A, Jacobs I. Overall survival improvement in patients with lung cancer and bone metastases treated with denosumab versus zoledronic acid: subgroup analysis from a randomized phase 3 study. *J Thorac Oncol* 2012;7:1823-9.



47. Henry DH, Costa L, Goldwasser F, Hirsh V, Hungria V, Prausova J, Scagliotti GV, Sleeboom H, Spencer A, Vadhan-Raj S, von Moos R, Willenbacher W, Woll PJ, Wang J, Jiang Q, Jun S, Dansey R, Yeh H. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2011;29:1125-32.
48. Rao NJ, Yu RQ, Wang JY, Helm A, Zheng LW. Effect of Periapical Diseases in Development of MRONJ in Immunocompromised Mouse Model. *Biomed Res Int* 2019;2019:1271492.
49. Katz J, Gong Y, Salmasinia D, Hou W, Burkley B, Ferreira P, Casanova O, Langae TY, Moreb JS. Genetic polymorphisms and other risk factors associated with bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaw. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2011;40:605-11.
50. Nicoletti P, Carstos VM, Palaska PK, Shen Y, Floratos A, Zavras AI. Genomewide pharmacogenetics of bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: the role of RBMS3. *Oncologist* 2012;17:279-87.
51. Park W, Kim NK, Kim MY, Rhee YM, Kim HJ. Osteonecrosis of the jaw induced by oral administration of bisphosphonates in Asian population: five cases. *Osteoporos Int* 2010;21: 527-33.
52. Barrett-Connor E, Siris ES, Wehren LE, Miller PD, Abbott TA, Berger ML, Santora AC, Sherwood LM. Osteoporosis and fracture risk in women of different ethnic groups. *J Bone Miner Res* 2005;20:185-94.
53. Dimopoulos MA, Kastritis E, Bamia C, Melakopoulos I, Gika D, Roussou M, Migkou M, Eleftherakis-Papaiakovou E, Christoulas D, Terpos E, Bamias A. Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. *Ann Oncol* 2009;20:117-20.
54. Heufelder MJ, Hendricks J, Remmerbach T, Frerich B, Hemprich A, Wilde F. Principles of oral surgery for prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2014;117:e429-35.
55. Abt E. The Risk of Medication-Related Osteonecrosis of the jaw after dental extraction is higher for patients on intravenous as compared with oral antiresorptive drugs. *J Evid Based Dent Pract* 2017;17:105-6.
56. Ripamonti CI, Cislighi E, Mariani L, Maniezzo M. Efficacy and safety of medical ozone (O₃) delivered in oil suspension applications for the treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases treated with bisphosphonates: Preliminary results of a phase I-II study. *Oral Oncol* 2011;47:185-90.
57. Laimer J, Steinmassl O, Hechenberger M, Rasse M, Pikula R, Bruckmoser E. Intraoral Vacuum-Assisted Closure Therapy-A Pilot Study in Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *J Oral Maxillofac Surg* 2017;75:2154-61.
58. Nisi M, Karapetsa D, Gennai S, Ramaglia L, Graziani F, Gabriele M. Conservative surgical treatment of medication related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) lesions in patients affected by osteoporosis exposed to oral bisphosphonates: 24 months follow-up. *J Craniomaxillofac Surg* 2018;46:1153-8.
59. Cano-Duran JA, Pena-Cardelles JF, Ortega-Concepcion D, Paredes-Rodriguez VM, Garcia-Riart M, Lopez-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). *J Clin Exp Dent* 2017;9:e1051-9.
60. Assaf AT, Zrnc TA, Riecke B, Wikner J, Zustin J, Friedrich RE, Heiland M, Smeets R, Grobe A. Intraoperative efficiency of fluorescence imaging by Visually Enhanced Lesion Scope (VELscope) in patients with bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *J Craniomaxillofac Surg* 2014;42:e157-64.
61. Otto S, Baumann S, Ehrenfeld M, Pautke C. Successful surgical management of osteonecrosis of the jaw due to RANK-ligand inhibitor treatment using fluorescence guided bone resection. *J Craniomaxillofac Surg* 2013;41:694-8.
62. Giudice A, Bennardo F, Barone S, Antonelli A, Figliuzzi MM, Fortunato L. Can Autofluorescence Guide Surgeons in the Treatment of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw? A Prospective Feasibility Study. *J Oral Maxillofac Surg* 2018;76:982-95.

Sorumlu Yazarın Yazışma Adresi

Arş. Gör. Dt. Emine Örnek Akdoğan
Ordu Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Ana Bilim Dalı
Cumhuriyet Mah. Mustafa Kemal Bulvarı No:
2547 52200 - Altınordu/ORDU
E-mail: dt.emine93@gmail.com

