

Derleme

İlaçlara Bağlı Gelişen Çene kemiği Osteonekrozlarının Yönetiminde Güncel Değişimler

Current Changes in the Management of Medication Related Osteonecrosis of the Jaw

Onur Şahin¹ , Mustafa Hacılar² 

ÖZET

Antirezorptif ilaçlar osteoporoz, Paget hastalığı gibi kemik metabolizmasını ilgilendiren hastalıkların tedavisinde ve metastatik kemik tümörlerinin önlenmesinde hastaların hayat kalitesini arttırmak ve ağrı şikayetlerini azaltmak amacı ile sıklıkla tercih edilen ilaçlardır. Antirezorptif ilaç kullanımına bağlı olarak gelişen osteonekroz (MRONJ) olguları 2000'li yıllardan itibaren artış göstermeye başlamıştır. Bu hastalığın patofizyolojisinin net olmaması kesin bir tedavi protokolünün olmamasına sebep olmuştur. Amerikan Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Derneği (AAOMS) 2007, 2009 ve 2014 yıllarında ilaçlara bağlı MRONJ ile ilişkili görüş bildireleri yayınlamıştır. Bu derlemenin amacı MRONJ olgularının etiyojisini, klinik ve radyolojik bulgularını, risk faktörlerini ve farklı tedavi seçeneklerini 2022 yılında yayınlanan son güncellemeye göre değerlendirmektir.

Anahtar Kelimeler: İlaçlara bağlı gelişen çene kemiği osteonekrozu; Korunma; Tedavi

ABSTRACT

Antiresorptive drugs are frequently preferred in the treatment of diseases related to bone metabolism such as osteoporosis and Paget's disease, and in the prevention of metastatic bone tumors, to increase the quality of life of patients and to reduce pain complaints. Osteonecrosis cases due to the use of antiresorptive drugs (MRONJ) have started to increase since the 2000s. The unclear pathophysiology of this disease has led to the lack of a definitive treatment protocol. The American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) published position paper regarding medication related osteonecrosis of the jaw in 2007, 2009 and 2014. The aim of this review is to evaluate the etiology, clinical and radiological findings, risk factors and different treatment options of MRONJ cases according to the last update published in 2022.

Keywords: Medication related osteonecrosis of the jaw; Prevention; Treatment

Makale gönderiliş tarihi: 12.06.2023; Yayına kabul tarihi: 24.07.2023

İletişim: Dr. Onur Şahin

Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, Diş Hekimliği Fakültesi, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, İzmir, Türkiye

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

e-Posta: onursahin43@hotmail.com

¹ Doç. Dr., Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, Diş Hekimliği Fakültesi, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi

² Dt., Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, Diş Hekimliği Fakültesi, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi

GİRİŞ

Bifosfonatlar, 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 Çene kemiği osteonekrozu olguları ilk başlarda sadece bifosfonatlara bağlı olarak geliştiği rapor edilmiştir.² Sonraki yıllarda bifosfonatların yanı sıra, denosumab³ gibi antirezorptif ve bevacizumab⁴ gibi antianjiyogenik ilaçların da çene kemiklerinde osteonekroza neden olabileceğinin ortaya çıkmasıyla, Amerikan Oral ve Maksillofasiyel Cerrahlar Birliği (AAOMS) 2014 yılında yaptığı güncellemeyle “bifosfonata bağlı çene kemiği osteonekrozu (BRONJ)” terminolojisinin “ilaçlara bağlı çene kemiği osteonekrozu (MRONJ)” olarak değiştirilmesini önermiştir.⁵ İlaçlara bağlı gelişen çene osteonekrozlarının klinik ve radyolojik olarak Paget hastalığı, metastatik tümörler, kronik sklerozan osteomyelit, travmatik lezyonlar, multiple myeloma ve osteoradyonekroz gibi durumlarla ayırıcı tanısı yapılması gerekmektedir.⁶ Bu amaçla AAOMS tarafından 2022 yılında 3 kriter tanımlanmıştır.⁷ Bu kriterler; “hastanın medikal hikayesinde antirezorptif veya antianjiyogenik ilaç kullanım öyküsü olmalı, klinik olarak 8 haftadan daha uzun süreli eksoze kemik alanı olmalı ve radyoterapi veya çene kemiğinde lokalize olan metastaz geçmişi olmamalıdır.”

MRONJ'a sebebiyet veren ilaçlar

Bifosfonatlar

Bifosfonatlar (BP), metastatik kemik kanserleri ile ilişkili patolojik kırıkları, omurilik kompresyonu ve malign hiperkalsemi gibi durumlarla başa çıkılması için kullanılan antirezorptif ilaçlardır. Her ne kadar BP'ların kanserli hastaların ömrünü uzattığı konusu tartışmalı olsa da, bu ilaçlar ileri derece kemik ile ilişkili kanserli hastaların yaşam kalitesini artırdığı bilinmektedir. BP'lar ayrıca osteoporoz ve osteopenili hastalarda kırıkların önlenmesinde de kullanılmaktadır. Oral olarak alınan BP'lar, alendronate (Fosamax), risedronate (Actonel) ve parenteral alınanlar zoledronik asit (Reclast) ve ibandronate (Boniva) osteoporoz kaynaklı omurilik kırıklarını ve diğer kırıkları ciddi oranda azaltmaktadır. Bifosfonat tedavisi ayrıca metabolik kemik rahatsızlıkları olan osteogene-

sis imperfecta ve Paget hastalıklarının tedavisinde de kullanımı endikedir. Buna karşın klinik deneyler bifosfonatın fibröz displazili hastalarda başarısını kanıtlayamamıştır.⁸

Denosumab

Denosumab (DMB) nükleer faktör kappa-B reseptörü aktivatörü olup RANK-L'a karşı hümanize bir antikor olarak var olan antirezorptif bir ajandır ve kemik rezorpsiyonu ile ilgili osteoklastik fonksiyonları inhibe etmektedir. Denosumab (Prolia) 6 ayda bir subkutan olarak enjekte edildiğinde, osteoporotik hastalarda omurilik, kalça ve diğer non-vertebral kırıkları ciddi oranda azaltmaktadır.⁹ Denosumab (Xgeva) ayrıca aylık olarak verildiğinde solid tümör kaynaklı kemik metastazlarını da azaltmaktadır. RANK-L inhibitörleri ayrıca dev hücreli kemik tümörleri ve fibröz displazi tedavisinde de etkili oldukları kanıtlanmıştır. BP'lara kıyasla RANK-L inhibitörleri kemiğe bağlanmamakta ve kemik remodelasyonu üzerindeki etkileri ilaç kesildikten 6 ay sonra normale dönmektedir.¹⁰

Romasozumab, osteoporotik hastalarda kırıkların engellenmesinde kullanılan yeni bir monoklonal antikorudur. Bu ilaç AAOMS'un 2022 güncellemesinde yerini alan kısa süre önce piyasaya sürülen bir ilaçtır. Ancak bu ilacın MRONJ'u indüklediğine dair kanıtlar yetersizdir. Romasozumab, subkutan alındığında, WNT sinyal yolağı sklerositine bağlanarak inhibisyonunu gerçekleştirir, bu da kemik yapımını artırırken kemik rezorpsiyonunu azaltmaktadır.¹¹

MRONJ Vakasının Tanımı

MRONJ vakalarının diğer osteonekrotik rahatsızlıklardan, anamnez bulguları ve klinik olarak ayırıcı tanıları yapılması gerekmektedir. AAOMS'un 2022'deki son güncellemelesine göre MRONJ teşhisi için gerekli tanı kriterlerinde bir değişiklik olmamıştır.⁷ MRONJ vakaları şu 3 kriteri içermelidir.

- 1- Mevcut veya eskiden sadece antirezorptif ilaç kullanımı veya bununla beraber kombine olarak immün-modülatör veya antianjiyogenik ilaç kullanımı.
- 2- 8 haftadan daha uzun süre maksillofasiyal bölgede intraoral veya ekstraoral bir fistül sondlaması ile hissedilen kemik veya eksoze kemik varlığı.
- 3- Çene kemiğini etkileyen metastatik bir hastalığın olmaması veya radyoterapi hikayesi bulunmaması.

Evreler

MRONJ'un evreleri 2009¹² yılında AAOMS tarafından yayınlanan bildirmede ilk kez bahsedilmiştir ve 2014 yılında bu evrelere daha açık bir tanımlama getirilmiştir.⁵ Bu modifikasyonlar açık ve hastalığın iyi bir şekilde belirlenmesinde kullanılmaktadır. Birçok birlik bu evreleri kendi sistemlerine adapte etmişlerdir. Bu evreler hastalığın tedavisinde izlenecek mantıklı yöntemleri ve hastalığın prognozu hakkında bizlere yardımcı olmaktadır. AAOMS radyografik değerlendirmenin MRONJ tanısında kullanılmasına şüpheli yaklaşmaktadır. Ortopedi literatüründe, Evre 0, avasküler nekroz şüpheli hastaların femur başının avasküler nekrozunun (AVN) tanısında kullanılmaktadır. Ancak tanı ile ilgili veriler kesin değildir. AAOMS Evre 0'ın MRONJ'un kemik ekspozu öncesinde izlenen radyografik bulgulara benzediğini düşünmektedir. Bu yüzden mevcut sınıflamaya devam etme kararı alınmıştır.⁷

Risk Altındaki Hastalar

Herhangi bir nekrotik kemik olmaksızın IV veya oral antirezortif tedavisi alan asemptomatik hastalar.

Evre 0 (Ekspoz Kemik Bulunmayan Varyant)

Bu hastalarda klinik olarak ekspoz kemik görülmesine karşın non-spesifik semptomlar ve klinik ve radyografik bulgular vardır. Örneğin;

Semptomlar

- Odontojenik sebep bulunmadan görülen odontalji
- Temporomandibular eklem bölgesine yayılabilen künt çene ağrısı
- İnflamasyon ve maksiller sinüs duvarının kalınlaşmasıyla ilişkilendirilebilen sinüs ağrıları
- Nörosensoriyel fonksiyonlarda değişimler

Klinik Bulgular

- Kronik periodontitisten bağımsız görülen dişlerde mobilite varlığı
- İntraoral veya ekstraoral şişlikler

Radyografik Bulgular

- Kronik periodontal rahatsızlıklarla ilişkilendirilemeyen alveolar kemik kaybı veya rezorpsiyon
- Sklerotik kemiğin trabekülasyonundaki değişimler

- Alveolar kemik ve/veya çevresindeki bazal kemikte osteoskleroz
- Periodontal ligamantte kalınlaşma (lamina dura'nın kalınlaşması, sklerozu ve periodontal aralığın azalması)

Kemik ekspozu olmadan gelişen bu nonspesifik bulgular ayrıca daha önce Evre 1, 2 ve 3 geçirip iyileşen hastalarda da görülebilmektedir. Evre 0 hastalarının %50'sinde hastalık Evre 1'e dönüşmüştür. AAOMS bu yüzden Evre 0'ı MRONJ'un potansiyel öncüsü kabul etmektedir.

Evre 1

Ekspoz ve nekrotik kemik varlığı veya sondlamada kemiğe ulaşan fistül olan asemptomatik ve inflamasyon/enfeksiyon bulunmayan hastalar bu evreye dahil edilmektedir. Bu evredeki hastalar Evre 0'da belirtilen alveolar kemik bölgesinde görülen radyolojik bulguları göstermektedir.

Evre 2

Ekspoz ve nekrotik kemik varlığı veya sondlamada kemiğe ulaşan fistül olan inflamasyon/enfeksiyon bulunan semptomatik hastalar bu evreye dahil edilmiştir. Bu hastalar da Evre 0'da belirtilen alveolar kemik bölgesinde görülen radyolojik bulguları göstermektedir.

Evre 3

Ekspoz ve nekrotik kemik varlığı veya sondlamada kemiğe ulaşan fistül olan inflamasyon/enfeksiyon bulunan semptomatik hastalar bu evrededir. Bu evredeki hastalar ek olarak aşağıdakilerden bir veya daha fazlasını içermektedir.

- Alveolar kemiği aşan ekspoz nekrotik kemik (Örneğin; mandibulanın alt kenarı ve ramus, maksiller sinüs ve zigoma)
- Patolojik kırık varlığı
- Ekstraoral fistül
- Oroantral/ oronazal açıklık
- Mandibula alt kenarı veya sinüs tabanına ulaşan osteolizis

AAOMS'un radyolojik görüntüleri ikinci planda tutan güncel evreleme sistemi bu konu üzerine görüş bildirenlere yayınlayan gruplar tarafından eleştirilmektedir.¹³⁻¹⁶ AAOMS'un evre bazlı tedavi stratejisi geniş

lezyonu olan asemptomatik hastaların cerrahi tedavi yerine ilaç tedavisi ile yönetimini savunmaktadır. Ancak Evre 1'de asemptomatik ve radyolojik işaretler gösteren hastaların cerrahi tedaviye daha iyi cevap vererek hastalığın daha ileri evrelere geçmeden yönetildiğini gösteren çalışmalar literatürde bulunmaktadır. Neyse ki yeni güncellemede MRONJ hastalarının cerrahi tedaviye daha iyi yanıt verdiğini gösteren çalışmaları dikkate alan AAOMS, MRONJ hastalarının yönetiminde operatif tedavi seçeneğine yer vermiştir. Yapılan çalışmalar MRONJ hastalarının yaş ortalamasının 70 civarı olduğu ve başka komorbid hastalıklara sahip olduğunu göstermektedir. Vücut direnci düşük olan yaşlı popülasyondaki hastalara uzun süre antibiyotik terapisi uygulamak karaciğer enzimlerinde sorunlara yol açmaktadır. MRONJ lezyonu görülen hastalarda sekester hattının oluşması için uygulanan antibiyotik tedavisinin ortalama 13,2 ayı bulduğu bildirilmiştir. Ayrıca lokal veya sistemik antibakteriyel gargara kullanımı ve antibiyotik tedavisi sonrası semptomların ortalama 3 hafta kadar sonra nüksetmesi çalışmacıları alternatif tedavi yöntemlerine yönlendirmiştir. MRONJ hastalarının tedavisinde bireysel risk değerlendirmesi yapılmalı ve cerrahi tedavi seçeneği gözardı edilmemelidir.¹⁷⁻¹⁹

Etyoloji

MRONJ hastaları; osteomyelit, osteoradyonekroz, travmatik lezyonlar Multiple myeloma gibi hastalıkların bulgularına benzer semptomlar gösterebilmektedir. Bu yüzden MRONJ hastalarının teşhisi ve erken tanısı önem arz etmektedir. Sık bir şekilde karıştırılan semptomlar; alveolar osteitis, sinüzit, gingivitis/periodontitis, periapikal patolojiler, odontalji, atipik nevralji, fibro-osseöz lezyonlar, sarkoma, kronik sklerozan osteomyelit ve temporomandibular eklem (TME) bozukluklarıdır.²⁰ Buna ek olarak iyileşmede gecikmeler, ekspozite kemik veya sekester antirezorptif kullanmayan hastalarda da görülebilmektedir.

İlaç kaynaklı bir komplikasyonun kanıtlanması epidemiyolojik olarak çok zordur. Çalışmalar bakteriyel, viral veya fungal enfeksiyonlar, travma, sigara, steroid, immünsüpresif bireyler, otoimmün hastalıklar, diyabet ve kemoterapinin de antirezorptif ilaç kullanmayan hastalarda çene nekrozuna sebebiyet verdiğini göstermiştir.²¹ Buna ek olarak hasta gruplarında osteogenesis imperfekta gibi antirezorptif kullanılmasına rağmen MRONJ görülmediği rapor edil-

mektedir. MRONJ ile ilişkili ilaç kullanan bireylerin birçoğunda bazı ilave rahatsızlıklar bulunmaktadır, bu rahatsızlıkların da MRONJ oluşumunu tetiklediği veya şiddetlendirdiği düşünülmektedir. Bu bilgiler ışığında bakıldığında hastalığın oluşumu ve prevalansının anlaşılması zorlaşmaktadır. Klinik deneyler etkin ve güvenilir verilerle altın standart elde etmekle beraber beklenmedik olayları da göstermektedir. MRONJ'un keşfinden önce, BP kullanan hastalarda 10 yıla yakın büyük randomize prospektif deneyler yapılmış ancak bu deneylerde komplikasyon olarak çene nekrozuna rastlanmamıştır.²² Daha yakın zamanda HORIZON Pivotal Fracture 3889 hastada randomize bir şekilde bir gruba yıllık zoledronik asit verirken diğerine plasebo uygulamıştır. İlaç grubunda 1 kişi ve plasebo grubunda 1 kişide MRONJ gözlenmiştir. 6 yıllık takip sonunda ek olarak 1 hastada MRONJ gözlenmiştir.²³

Kesin tanı bir bütün olarak ele alındığında çok zor tespit edilirken klinisyenler tedavi sırasında bu verileri göz önünde bulundurmalıdır.

Patofizyoloji

AAOMS'un 2014'te yayınladığı makaleden beri MRONJ'un patofizyolojisi ile yapılan klinik çalışmalar ve prelinik hayvan deneyleri ile ciddi miktarda yeni bilgiler ortaya çıkmıştır.⁷ Hayvan deneylerinde bazı sınırlamalar olduğu ve genelde supratroptik dozlar verildiğinden genel olarak klinik ortamı yansıtmadığı unutulmamalıdır. Buna karşın bu deneyler bize hastalığın mekanizması ve kanıta dayalı karar aşamasında yardımcı olmaktadır. Günümüzde klinisyenler ve araştırmacıların çeşitli tedavi protokollerinin etkinliği açısından tartışmaları devam etmektedir.¹⁴ Hastalığın çene kemiğindeki özgünlüğü kemik remodelasyonunun inhibisyonu, inflamasyon veya enfeksiyon, anjiyogenez inhibisyonu immün disfonksiyonu ve genetik alanda hipotezlerde odaklanılmıştır. Hem klinik hem hayvan deneylerinde antirezorptif ilaç alan hastalarda enfeksiyon veya inflamasyon varlığı MRONJ gelişimi için yeterli olduğu görülmüştür. Buna karşın konuyla ilgili yeni bilgilerle hastalığın açıkça multifaktörel olduğu ve birden fazla hipotez tarafından hastalığın patofizyolojisinin anlaşılacağı görülmüştür.¹⁷

Kemik Remodelasyon İnhibisyonu

MRONJ'un patofizyolojisinde oral veya parenteral kullanılan antirezortif ilaçların kemik remodelasyonunu baskılaması üzerine kurulduğu hipotezi vardır. Antirezortif ilaçlar, BP'lar ve DMB, osteoklast oluşumunu, fonksiyonunu veya farklılaşmasını direkt olarak etkilemektedir. Osteoporozlu hastaların tedavisinde BP içeren ilaçlar kemik remodelasyonunun engellenmesi, kemik mineral yoğunluğunun artırılması ve omurilik ve uzun kemiklerin kırılmasının engellenmesi amacıyla ilk tercih olarak kullanılmaktadır. BP'lar yüksek dozlarda primer malign kemik kanserleri ve kemik metastazların azaltılması ve ciddi kemik ağrılarının azaltılması amacıyla da kullanılmaktadır. DMB 2010 yılında kullanımı onaylansa da geçtiğimiz dekatta osteoporoz ve malignitelerde kullanımı önemli ölçüde artmıştır. DMB kaynaklı MRONJ oluşumu, BP'lar kadar yüksek olması ilacın kemik rezorpsiyonunu inhibe etmesi kaynaklı gerçekleştiği düşünülmektedir. Bu veri DMB tedavisi uygulanan farelerde alveolar kemik çevresinde osteoklast eksikliği gözlenen hayvan deneyleri ile desteklenmektedir. Yine BP kullanan hastaların kemiklerinde görülen osteonekroz bölgesinde işlevsiz osteoklastlara rastlanmıştır. DMB kullanan hastalarda MRONJ gözlenmesi hastalığın patofizyolojisinde osteoklast disfonksiyonuna sebebiyet verdiği net bir şekilde anlaşılmaktadır.⁷

Sıçanlarda osteonekrozun antirezortif ajanlar kesilse dahi iyileşmediğini göstermektedir. Buna karşın farelerde DMB'in diş çekimi öncesinde kesilmesi MRONJ'un engellenmesinde etkili olduğu gözlenmektedir. Buna ek olarak paratiroid hormonu, osteoblast üzerine direkt etkili ve kemik oluşumunu indükleyen ve dolaylı yoldan osteoklastik kemik rezorpsiyonunu ve genel remodelasyonu tetikleyen, farelerde ve hastalarda MRONJ oluşumunu engellediği ve çekim socketinin iyileşmesine katkı sağladığı görülmüştür. Bu gözlem osteoklast inhibisyonunun MRONJ'un patogeneziindeki rolünü desteklemektedir.²⁴

İnflamasyon veya Enfeksiyon

Çoğu çalışma diş çekiminin MRONJ gelişmesi için ortam hazırladığını savunsa da çekilen dişlerin çoğunda daha önceden bir periapikal veya periodontal bir rahatsızlık mevcuttur. Bu bilgiden yola çıkılarak

inflamasyon veya enfeksiyon varlığında hayvan deneyleri, klinik, radyolojik ve histolojik MRONJ özelliklerini incelemiştir. MRONJ bölgesinde inflamatuvar sitokinlerin varlığı inflamasyonun hastalık üstündeki etkisini desteklediği yönündedir. Farelerde deneysel olarak romatoid artrit oluşturulması sonrasında oral kemik dokusunun ekspozu, daha ciddi radyolojik bulgular ve yoğun lokal inflamasyon ve nekroz bölgesinin varlığı sistemik inflamasyonun MRONJ'un seyrini etkilediği görülmüştür. Buna ek olarak anti-inflamatuvar özellik gösteren periferik mononükleer kan hücrelerin ortama taşınması MRONJ oluşumunu azaltmakta, yumuşak doku iyileşmesini hızlandırmakta, inflamatuvar polimorfonükleer hücreleri ve inflamatuvar markerleri baskılamakta ve vaskülarizasyonu artırmaktadır. Bu prelinik bulgular inflamasyon veya enfeksiyonun MRONJ oluşumu ve seyri üzerinde etkili olduğunu göstermektedir.²⁵

Ekspozite nekrotik kemik üzerindeki bakteri varlığı Evre 2'de görülen ağrı ve enfeksiyon varlığı ile hastalığın şiddetini artırmaktadır. Yetersiz oral hijyen ve biyofilm varlığının MRONJ'la ilişkili olduğu açık bir şekilde bilinmektedir. Antirezortif tedavi öncesinde ağız sağlığının iyileştirilmesi ve dental profilaksi MRONJ riskini azaltmaktadır. Buna ek olarak biyofilm azaltmaya yönelik tedaviler ve enfeksiyonun ortadan kaldırılması cerrahi tedaviye uygun olmayan hastalarda debridman ve rezeksiyona önemli bir alternatiftir. Eski çalışmalar diş çekimini MRONJ'un en önemli risk faktörü olarak görse de artık enfeksiyona sebep olan bir periapikal lezyon ya da genel bir periodontitis tablosu MRONJ'un en önemli etyolojik faktörü olarak kabul edilmektedir.²⁶

Anjiyogenez İnhibisyonu

Osteonekroz genel olarak femur başında kanlanmanın azalması sonucu osteosit ölümü ile görülen aseptik veya avasküler nekrozdur. Buna karşın MRONJ antirezortif veya antianjiyogenik ilaca maruz kalan hastalarda maksillofasiyal bölgede görülen nekrotik kemiktir. Zoledronik asit gibi BP'lar *in vitro* ve *in vivo* deneylerde direkt olarak anjiyogenezi inhibe ettiği ve hayvan deneylerinde MRONJ sahasında vaskülariteyi azaltıp kemik iyileşmesinin erken safhasında mikrovaskülariteyi azalttığı görülmüştür. Buna ek olarak iyileşmenin erken aşamalarında görmeyi beklediğimiz anjiyogenez BP'lar tarafından inhibe edilmektedir. MRONJ'un erken ve geç safhalarında

BP'lar ve DMB arteriyel ve venöz bölgeleri ve peridontal dokudaki damarlanmayı azaltmaktadırlar.²⁷

Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF) inhibitörleri, tirozin kinaz reseptör inhibitörleri ve immüno-modülatör ilaçlar gibi anjiyogenik ilaçlar MRONJ ile ilişkilendirilebilmektedir. Bazı çalışmalar antirezorptif ve anjiyogenik ilaç kullanan multiple myeloma hastalarında MRONJ prevalansının yüksek olduğunu belirtmiştir.²⁸ MRONJ tedavisinde önemli olan hastalığın sınırlarının belirlenmesi, komşu dokularda görülen mikrovasküler mukozal değişiklikler sebebiyle çok zordur. Unutulmamalıdır ki anjiyogenik ilaç kullanan bireylerde MRONJ riski antirezorptif kullanan hastalara kıyasla daha düşüktür.

Doğuştan veya Edinilmiş Bağışıklık Bozukluğu

Her ne kadar inflamasyon ve enfeksiyon MRONJ gelişiminde önemli risk faktörü sayılsa da hayvan deneyleri MRONJ oluşumunda sadece antirezorptif ilaç kullanımının yeterli olabileceğini göstermektedir.²⁹ Diyabet, romatoid artrit veya immünsuprese hastaların antirezorptif ajana maruz kalması ile MRONJ gelişme riskinin çok daha yüksek olduğu bilinmektedir. Metastatik veya primer kemik maligniteleri bağışıklık sistemini baskılamaktadır. Bu durum yapılan hayvan deneylerinde kemoterapi, steroid ve hastalık modifiye edici antiromatik ilaçlar (DMARDs) antianjiyogenik ve antirezorptif ilaçlarla kombine kullanıldığında MRONJ riskini ve şiddetini artırmaktadır. Ek olarak birden fazla kemoteropatik ajan kullanan multiple myeloma hastalarında MRONJ riski 2 kat daha fazladır.³⁰ İmmünsuprese hastalarda iyileşmeyen MRONJ'lu alana mezenşimal kök hücre nakli (MSCs) hastalığın atlatılmasında ümit vaat eden bir tedavi yaklaşımıdır. Yakın zamanda yapılan bir çalışma, sağlıklı hastalar ve MRONJ olmayan bölgelerle karşılaştırıldığında insan ve sıçan MRONJ nekrotik kemik örneklerinde değişen T-hücreleri sayıları ve modellerini göstermiştir. Preklinik çalışmalar MRONJ'lu veya risk altındaki bireylere sistemik adipoz veya kemik iliğinden elde edilen MSCs infüze edildiği zaman MRONJ riskinin azaldığı ve iyileşme görüldüğünü bildirmişlerdir.³¹

Genetik Faktörler

2014 yılında yayınlanan güncellemede, yazarlar MRONJ oluşumuyla ilişkilendirilebilen tek nükleotidli polimorfizmleri (SNPs) rapor etmişlerdir.⁵ Bu SNP'le-

rin çoğu, genin ya kemik döngüsü, kollajen oluşumu ya da belirli metabolik kemik hastalıkları ile ilişkili bölgeleri içinde bulunur. SNP'lerin MRONJ üzerindeki rolünü destekler nitelikte kanıtlar artmaktadır. Kemik remodelasyonunu regule eden bağlantılardan biri olan sirtuin-1 (SIRT1) MRONJ oluşumuna karşı koruyucu bir ajan olabilmektedir. SIRT-1 ayrıca inflamasyonun azaltılması ve anjiyogenezin indüklenmesinde de yer almaktadır bu da onu MRONJ hakkındaki hipotezlerde önemli bir yere koymaktadır. PPAR gamma, CYP2C8 ve diğer birçok gen başka gen kemik remodelasyonu ve immün yanıtla ilişkili olarak MRONJ oluşum riskini artırmaktadır. Bu çalışmalar bir bütün olarak ele alındığında, MRONJ'un multifaktöryel bir hastalık olduğu ve genetiğinde bu hastalıkta rol oynadığı düşünülmektedir. Bu bilgilere karşın mevcut yayınlar ölçülen genetik faktörler ile MRONJ oluşumu arasında bir bağ bulamamıştır.⁷

Genetik yatkınlığı belirlemek için, meme veya prostat kanseri metastazları, multiple myelom veya osteoporozu olan hem BP'lerde hem de DMB ile tedavi edilen hastalarda genetik risklerin doğrulandığı daha geniş çaplı çalışmalar yapılmalıdır.

MRONJ'da Risk Faktörleri

İlaç Kaynaklı Risk Faktörleri

MRONJ ile ilişkili ilaç kullanım riskinin değerlendirilmesindeki ana kriter tedavideki ilaç endikasyonudur (ör. Malignansiler, osteoporoz, osteopeni). Veriler antirezorptif ilaç (BP ve DMB) kullanımının MRONJ gelişim riskini artırdığını göstermektedir. MRONJ riski osteoporozlu hasta grubunda (<%0.05) maligniteli hasta grubuna (<%5) oranla daha az risk olduğunu bulmuşlardır.⁷ Mevcut bilgiler MRONJ oluşumunu etkileyen başka ilaçlar konusunda yetersizdir.

Kanser Hastalarında MRONJ Riski

İlaç kaynaklı gelişen MRONJ riskinin belirlenmesi için öncelikle antirezorptif ilaç tedavisi görmeyen hastalardaki MRONJ riskinin değerlendirilmesi gerekir. Klinik deneyler ve plasebo gruplarındaki kanser hastalarında MRONJ oluşumu %0 ile %0.7 arasındadır.⁷

a- Zoledronata maruz bırakılan kanser hastalarında MRONJ oluşum riski tek hanelerde yoğunlaşırken oluşum riski %0 ile %18 arasındadır. Bu oluşan geniş aralığın sebebi takip sürelerinin farklılığından

kaynaklandığı düşünülmektedir. Zoledronata maruz kalan hastalar plasebo grubuyla kıyaslandığında ilaç grubunun 2 ile 10 kat daha fazla MRONJ görülme riski olduğu saptanmıştır.

b- Yine kanser hastalarında DMB tedavisi gören hastaların MRONJ riski %0-% 6.9 arasındadır. (Çoğunlukla %5'ten az)

2014 yılından itibaren araştırmacılar çeşitli ilaç gruplarını MRONJ riski açısından değerlendirmişlerdir. Bu ilaçlardan bazıları, sunitimib gibi tirozin kinaz inhibitörleri (TKI'lar), monoklonal antikolarlar (bevacizumab), füzyon proteinleri (aflibercept), mTOR inhibitörleri (everolimus), radyofarmasitler (radyum 223), seçici östrojen reseptör modülatörleri (raloxifene) ve immünsüpresiflerdir (methotrexate ve kortikosteroidler). Antirezortif ilaçlarla kıyaslandığında, bu ilaçların hastalık yapma riskinin 5 kat fazla olduğu bildirilmiştir. Vaka raporları incelendiğinde AAOMS sadece tek bir ilacın MRONJ etiolojisinde sorumlu tutulamayacağını düşünmektedir.⁷ Antirezortif olmayan ilaçların MRONJ riskinin değerlendirilmesi açısından daha fazla kontrollü prospektif araştırılma yapılması gerekmektedir.

Osteoporoz Hastalarında MRONJ Riski

Çoğu diş hekimi ve maksillofasiyal cerrah klinik pratiğinde osteoporoz sebebiyle antirezortif ilaç kullanan hastalara rastlamaktadır.

a- BP'lara maruz kalan osteoporotik hastalarda MRONJ riski

Klinik çalışmalarda plasebo grubunda MRONJ risk 0 ile 0.02 arası izlenirken BP kullanan hastalarda bu risk %0.02 ile %0.05 arası izlenmiştir. IV olarak zoledronat alan hastalarda risk 10 binde 2 olarak izlenmiştir. Oral bifosfanat kullanan hastalarda ise bu oran 10 binde 5 dir.³²

b- RANK-L İnhibitörüne Maruz Kalan Hastalar

10 yıllık takiplerde DMB'a maruz kalan hastalarda MRONJ riski %0.3. Bu oran neredeyse BP hastalarından daha yüksektir.

Romosozumaba maruz kalan hastalarda (%0.03-%0.05) MRONJ riski alendronate (% 0.05) ile kıyaslanabilmektedir. Plasebo grubunda MRONJ'a rastlanmamıştır. Romosozumabın MRONJ üzerindeki etkisinin takip edilmesi şarttır.⁷

Bifosfanatla tedavi edilen osteoporozlu bireylerde MRONJ riski %0.02 ile 0.05 arasıyken plasebo grubunda bu oran %0 ile 0.02 arasındadır. Buna karşın denosumab ile tedavi edilen hastalarda bu aralık daha geniş olup yüzde 0.04 ile 0.3 arasındadır. Denosumabın MRONJ üzerine etkisinin daha detaylı bir şekilde değerlendirilmesi gerekmektedir. Romosozumabın MRONJ üzerine etkisi BP lara daha yakındır (%0.03-%0.05). Bu bilgilere karşın piyasaya yeni sürüldüğü düşünüldüğünde MRONJ ile ilişkisinin tam olarak belirlenebilmesi için daha detaylı çalışmalar şarttır.

Mevcut bilgiler değerlendirildiğinde, BP, DMB ve romosozumab kullanan osteoporotik bireylerde MRONJ gelişme riski çok düşüktür. Vakaların görülme sıklığı yüksek hasta sayısı gruplarında nadir olup 55 yaş üzerinde 5.1 milyon olarak açıklanmıştır.⁷

Malign Olmayan Kemik Rahatsızlıklarında MRONJ Riski

AAOMS agresif dev hücreli tümör tedavisinde DMB kullanımını iki çalışmada saptamıştır. Bu çalışmalarda MRONJ riski geniş olup %0.7 ile 5 arasındadır.⁷ Bu risk oranı malignansilerin tedavisinde kullanılan DMB kaynaklı görülen MRONJ riskiyle benzerdir. (%0 ile 6.9) Malign olmayan kemik rahatsızlıklarının tedavisinde kullanılan antirezortif ilaç tedavisinin MRONJ üzerindeki risk miktarının değerlendirilmesi için daha fazla çalışma yapılması şarttır.

Osteogenesis imperfekta ve diğer pediatrik durumlarda görülen MRONJ riski ile ilgili elde edilen veriler çok sınırlıdır. Osteogenesis imperfekta görülen çocuklarda MRONJ riskinin değerlendirildiği bir sistematik değerlendirmede, 4.5 ile 6.8 yıl boyunca değerlendirilen 486 hastada MRONJ'a rastlanmamıştır. Başka bir sistematik değerlendirmede 24 yaş altındaki BP ile tedavi edilen hastalarda MRONJ'a rastlanmadı. Her iki çalışmada da çalışma grupları küçük veya MRONJ ile ilgili risk faktörleri yetersizdir.³³

İlaç Tedavi Süresinin MRONJ Riski Üzerine Etkisi

Hastalık endikasyonundan bağımsız olarak antirezortif ilaç kullanım süresi MRONJ gelişimi için bir risk faktörüdür. Zoledronat ve DMB kullanan hastalarda MRONJ gelişim riski sırasıyla ilk yılda %0.5 ve %0.8, 2. yılda % 1 ve %1.8, 3. yılda %1.3 ve %1.8'dir. Yapılan bir çalışmada, araştırmacılar üç kör faz 3 denemelerini birleştirmiş ve benzer so-

nuçlar bulmuşlardır.⁷ Bu çalışmalarda 2 yıl sonunda DMB kullananlarda pik değere ulaşılmıştır. Ng ve ark.³⁴ yapmış olduğu bir diğer çalışmada zoledronat ile tedavi edilen kanser hastalarında kanser riski 2 yıllık tedavi sonunda %1.6 ile 4 arasındayken 2 yıldan uzun süre alındığında bu risk %3.8 ile 18 arasına çıkmaktadır. Buna benzer olarak DMB kullanan hastalarda MRONJ gelişim riski 24 aydan az kullanımda %1.9 iken, 24 aydan fazla kullanıldığında bu risk %6.9'a çıkmaktadır.³⁴

Osteoporoz tedavisi için bifosfanat kullanan hastalarda elde edilen veri çok karışıktır. İlk başlarda yapılan retrospektif çalışmalarda MRONJ'un görülme sıklığı kullanım süresi arttıkça %0'dan 4 yıldan fazla kullanımda %0.21'e kadar değişmekteydi. Yakın zamanda yapılan prospektif bir çalışmada, randomize plasebo deneylerinde 9 yıla kadar bariz bir fark görülmemiştir. Buna ek olarak osteoporoz tedavisi kaynaklı gruplarda yapılan piyasaya sürülme sonrası değerlendirmeler ve genel klinik deneyimlerin hiçbirinde %0.21'lik MRONJ riskini destekleyen bir kanıt ulaşılmamıştır. Bundan dolayı ilaç kullanım süresi bir risk faktörü olsa da genel olarak risk düşüktür.³⁵

Lokal Faktörler

Dentoalveolar Cerrahiler

Dentoalveolar cerrahiler MRONJ gelişimi açısından en yaygın tanımlanan predispozan faktördür. Bazı araştırmacılar MRONJ görülen hastalarda diş çekiminin %62 ile %82 arası en yaygın predispozan faktör olduğunu belirtmişlerdir.^{36,37} Bu bilgi önemli olmasına karşın çoğu klinisyenin aradığı soru bu değildir. Çoğu klinisyen ve firma "Antirezorptif ilaç tedavisi gören bireylerde diş çekimini (veya implant veya periodontal işlemler gibi diğer dentoalveolar işlemler) takiben MRONJ gelişme olasılığı nedir?" sorusuna cevap aramaktadır. Güncel olarak BP'lara maruz kalan osteoporotik hastalarda diş çekimini takiben MRONJ oluşma riski %0 ile %0.15 arasındadır. DMB kullanan osteoporotik hastalarda bu oran %1'dir.^{38,39}

BP kullanan kanser hastalarında diş çekimini takiben MRONJ oluşma riski %1.6 ile 14.8 arasında değişmektedir. 61 hastadan yapılan 102 çekimin değerlendirildiği bir vaka serisinde MRONJ gelişme oranı %13.1 olarak izlenmiştir. Gaudin ve ark.⁴⁰ tarafından yapılan bir sistematik çalışmada diş çekimi sonrası (n:564) MRONJ riski %3.2 bulunmuştur.

Yüksek risk grubunda yapılan diş çekimi sonrası görülen MRONJ risk miktarı (%1 ile 5) radyasyon tedavisi gören hastalarda izlenen osteoradyonekroza benzerlik göstermektedir.

Antirezorptif ilaç tedavisi gören hastalarda implant, endodontik ve periodontal prosedürleri takiben MRONJ gelişme riski bilinmemektedir. DMB kullanan hastalarda implant cerrahisi sonucu MRONJ görülme riski %0.5 olarak rapor edilmiştir. AAOMS antirezorptif ilaç kullanan kanser hastalarını ve osteoporotik hastaları potansiyel riskler, MRONJ riski ve erken ve geç dönem implant başarısızlığı konusunda uyarılmasını ve bu işlemlerin dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi taraftarıdır.⁷

Anatomik Faktörler

MRONJ konusunda anatomik riskler konusunda yeni bilgiler sınırlıdır. MRONJ mandibulada daha sık izlenirken (%75) her iki çenede de görülebilmektedir (%4.5). Zoledronate'a maruz kalan kanser hastalarında protez kullanımı MRONJ riskini artırdığı görülmüştür (OR= 4.9; %95 CI= 1.2 ile 20.1 arası).⁷

Eşlik Eden Ağız Hastalıkları

Daha önceden var olan periodontal veya periapikal patolojiler gibi inflamatuvar dental hastalıklar risk faktörü olarak tanımlanmaktadır. Hali hazırda var olan inflamatuvar ağız hastalıkları MRONJ'lu kanser hastası vakalarının yarısında risk faktörü olarak tanımlanmıştır. İnflamatuvar diş hastalıklarının tedavisinde yaygın olarak diş çekiminin uygulanması, daha önceden var olan inflamatuvar hastalığın diş çekimi ve MRONJ ilişkisinin açık bir şekilde değerlendirilmesini maskeliyor olabilir. Sanılanın aksine diş çekimi MRONJ'u hızlandırmak yerine onu ortaya çıkarıyor olabilir. Diş çekimi ve var olan dental hastalık ilişkisinin MRONJ konusunda değerlendirilmesi önemli olabilir. Diş çekimi ve periodontal rahatsızlıklardan sonra en yaygın MRONJ sebebi "spontan" gözlenen sebebi belli olmayan durumlardır.⁷

Demografik ve Sistemik Faktörler ve Diğer İlaçlar

Yaş ve cinsiyet MRONJ oluşumunda risk faktörü olarak belirlenmiştir.⁷ Kadın popülasyonunda MRONJ'un daha yaygın görülmesi büyük olasılıkla altta yatan rahatsızlık kaynaklı yazılan ilaçlardan dolayı oluşmaktadır (ör: osteoporoz ve meme kanseri).

Daha önce rapor edildiği gibi 24 yaşın altındaki bireylerde uzun dönemde benign kemik tümörleri kaynaklı antirezorptif ilaç kullanılsa bile MRONJ gelişimi gözlenmemektedir. Yapılan çalışmaların değeri küçük hasta grupları ve yetersiz risk miktarı sistematik analizlerin değerini düşürmektedir. Pediatrik hastalarda MRONJ görülme riski takip edilmelidir.⁷

Kortikosteroidler MRONJ gelişim riskini artıran ilaçlardır. Antirezorptif ilaçlarla beraber kullanıldığında MRONJ riskini daha da artırmaktadır.

Anemi (hemoglobin $n < 10$ g/dL) ve diyabet gibi eşlik eden rahatsızlıklarla ilgili veriler tutarsızdır. Kanserin tipi risk miktarını değiştirmektedir.⁷

Tütün kullanımı MRONJ riskini artırdığına yönelik çalışmalar tartışmalıdır. Yapılan bir vaka kontrol çalışmasında tütün kullanımı kanser hastalarında MRONJ gelişimini açık bir şekilde artırdığı gözlenmiştir. (OR = 3.0; %95 CI = 0.8-10.4) Yine yakın zamanda yapılan bir vaka kontrol çalışmasında, zolendronat kullanan kanser hastalarında tütün kullanımının osteonekroz üzerine etkisi olmadığı görülmüştür.⁵

Kemoterapi ve kortikosteroid kullanımından başka bir eşlik eden rahatsızlık saptanmamıştır.

Özet olarak güncel literatür antirezorptif tedavisi gören kanser hastalarında MRONJ riskinin osteoporoz kaynaklı antirezorptif ilaç kullanan bireylere göre daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Buna ek olarak kullanılan ilaçtan ve doz ayarından bağımsız olarak (BPlar, DMB, romosuzamab) antirezorptif ilaç tedavisi gören osteoporotik bireylerde MRONJ gelişme riski düşüktür.⁷

Tedavi Hedefleri

MRONJ gelişimi riski olan hastalarda temel tedavi hedefi;

- MRONJ gelişim riski olan hastalarda tedavi hedeflerini 4 başlık altında toplayabiliriz.
- MRONJ oluşumunun engellenmesi
- Onkolojik sebeplerle anjiyojenik ilaçlar veya immün modülatörü ile beraber ya da tek başına tedavi amacıyla kullanılan antirezorptif ilaç kullanımının öncelikli hale getirilmesi veya devamının desteklenmesi;
- Kemik kırıklarının engellenmesi ve kemik sağlığının korunmasının öncelikli hale getirilmesi;

- Osteoporoz, osteopeni veya diğer kemik rahatsızlıkları antirezorptif ilaçların kemik kırıklarının engellenmesi ve diğer kemiksel sorunların önlenmesinde kullanılır.
- Hayat kalitesini artırma;
- Hasta bilgilendirilmesi
- Ağrı kontrolü
- İkincil enfeksiyonların kontrolü
- Lezyonun genişlemesi ve yeni nekroz bölgelerinin oluşumunun engellenmesi

MRONJ'un Engellenmesi

Birçok yayın MRONJ riskinin azaltılabilmesi çeşitli potansiyel modifiye edilebilir faktörler belirlemiştir. Bu faktörler yüksek riskli cerrahi işlemlerin tedavisi öncesinde yapılması, pre-op veya post-op antibiyotik ve ağız gargaralarının kullanımı, çekim boşluğunun primer kapatılması ve iyi bir ağız hijyeninin oluşturulmasıdır. Diyabetin kontrolü ve tütün kullanımının durdurulması gibi genel sağlık durumunun iyileştirilmesi her zaman endikedir. Her ne kadar MRONJ riskini tamamıyla ortadan kaldıran bir yöntem olmasa da bu önleyici yöntemler MRONJ riskini azaltmaktadır.

MRONJ'un engellenmesi, antirezorptif kullanan hastaların kemik iyileşme kapasitelerinin farklılaşması sonucu MRONJ riskinin oluşmasının anlaşılması ile başlar. MRONJ riskinin azaltılması için, tıp, diş hekimliği ve diğer sağlık alanlarında olduğu gibi ağız sağlığı ve tedavi öncesi stratejilerin koordine bir şekilde yürütülmesi gerekir. Bu da MRONJ ile ilgili risk faktörlerinin ve hastalığın oluşumunu engelleyecek klinik önlemlerin önemi konusunda hastaların, diş hekimlerinin ve diğer sağlık çalışanlarının konu ile ilgili bilgilendirilmesi gerekmektedir.⁴¹

Ağız Sağlığının İyileştirilmesi

2014 yılında yayınlanan durum bildirisinde AAOMS, MRONJ riskinin azaltılması konusunda uygulanabilecek profiltik tedavi stratejilerini tanımlamıştır.⁵ Bu profiltik tedavi yöntemleri günümüzde hala geçerliliğini korumakta ve tedavi öncesi hasta takibi ve kontrolünün önemini vurgulamaktadır. Antirezorptif tedaviye başlamadan önce erken dönem tedavi ve erken teşhisin önemi vurgulanmaktadır.

Bu önleyici tedaviler sadece MRONJ riskini azaltmakla kalmaz ayrıca genel ağız sağlığının iyileşmesine de fayda sağlamaktadır.

Kemik metastazı bulunan prostat kanseri hastalarında yapılan prospektif çalışmada erken müdahale yapılan hastalarda semptom kaynaklı yapılan müdahalelere oranla 2.5 kat daha az risk faktörü gözlenmiştir.⁷ MRONJ riski taşıyan hastalarda diş çekimi ile ilişkili önleme stratejilerini belirlemeyi amaçlayan sistematik bir incelemede, hiçbir randomize klinik çalışma bildirilmemiştir. Buna karşın yapılan hayvan deneylerinde periodontal veya periapikal inflamasyonun sistemik antirezortif kaynaklı çevre dokularında kemik nekrozu oluşumunu artırdığı görülmüştür.⁷

MRONJ gelişim riski bulunan hastaların tedavi şeması oluşturulurken kapsamlı bir ağız değerlendirilmesi ve endikasyon varsa radyolojik değerlendirme yapılması şarttır. Akut enfeksiyon bölgelerinin ve ilaç tedavisi başladıktan sonra şiddetlenebilecek riskli alanların belirlenmesi çok önemlidir. Klinik ve radyolojik değerlendirme sırasında, hastaların motivasyonu, ağız sağlığı konusunda hasta eğitimi, flor uygulamaları, kloroheksidinli gargaralar, dişlerin mobilitesi, periodontal rahatsızlıklar, kök parçalarının varlığı, periapikal patolojiler ve protez uyumu değerlendirilmesi gereken durumlardır.

Antirezortif ilaç kullanımının düşünüldüğü vakalarda, erken dönem diş hekimi konsültasyonu ve hastanın bu ilaçlar kaynaklı oluşabilecek komplikasyon risklerinin ve tedaviye başlanmadan önce diş tedavilerinin yapılmaması sonucu oluşabilecek risklerin hastaya anlatılması yine büyük önem taşımaktadır.

Diş Çekimi ve Diğer Kemik Yaralanmasına Sebepiyet Verebilecek Operasyonlar (Periapikal veya Periodontal, Endodontik Tedaviler ve İmplant Ameliyatı) Öncesi İlaç Tatili

Dentoalveolar tedavi öncesinde ilaç tatili yapılması 2014'te olduğu gibi halen tartışmalı bir durumdur. Bazı uluslararası araştırmacılar her ne kadar ilaç tatilinin önemini vurgulayıp önerse de, bu durumu destekleyen veya reddeden yeterli kanıt bulunmamaktadır.⁵ Bu durumun sebebi ilaç tatili verilen hasta grubunda MRONJ oluşumunun çok az olmasıdır. Az sayıda rapor edilen vakalar randomize kontrollü deneyler için yeterli bilgi sunmamakta ve mantıklı bir tedavi protokolü oluşturulamamaktadır. 2020 yılında yapılan sistematik analizde, antirezortif ilaçlarda ilaç tatilinin önemi yönünden değerlendirilmesinde çeşitli yayınlarda çeşitli sonuçların varlığı her iki gö-

rüşünde desteklendiğinden ötürü kesin bir bilgi bulunmamaktadır.⁷

İlaç tatilinin amacı yüksek cerrahi risk bulunan operasyonlar öncesinde MRONJ riskinin düşürülmesidir. Bu yöntem etkinliğini antirezortif ilaçların kemik kırığına sebep olma riskinin varlığıyla kaybetmiştir. Diğer faktörlerin yanında, ilaç dozu ve sıklığı, tedavi süresi, hastalık kaynaklı riskler (kanser ve osteoporoz), diğer ilaçlar (kemoterapi, steroid veya anjiyojenikler), inflamasyon/enfeksiyonun miktarı ve cerrahi operasyonun boyutu da dikkate alınmalıdır.⁷

İlaç tatili konusu özellikle RANK-L inhibitörü kullanan osteoporozlu bireylerde değerlendirilmelidir. Bazı çalışmalar DMB'a ara verilmesini takiben kemik rezorpsiyonunda artış oluşmuştur bu da çoklu omurga kırıklarının oluşma riskini artırmıştır. Eğer DMB'a ara verilecekse, ilaç tatilinin zamanı ve süresi riskleri en aza indirecek şekilde ayarlanmalıdır. Planlanan dentoalveolar işlem, son ilaç dozunu takiben 3-4 ayda yapılabilir, bu süre osteoklast inhibisyonunun minimum olduğu zamandır. Operasyonu takiben ilaç kullanımı 6-8 hafta sonrasında tekrar başlanabilir. Bu yöntem ilaç tatili süresini minimale indirip kemik iyileşmesi için ideal bir ortam sağlamaktadır.⁷

Kemik Turnover Markerları

2014 yılındaki görüş makalesini takiben kemik turnover markerları hakkındaki görüşler çok değişmiştir.⁷ Herhangi bir biyomarkerin klinik karar aşamasında değerli olmadığı ve efektif bir yol olduğunun kanıtlanması için bu markerların MRONJ riski üzerindeki etkisi konusunda prospektif çalışmalar ve deneylerin yapılması gerekmektedir.

Diğer Biyomarkerlar

Anjiyogenez, VEGF aktivitesi, endokrin fonksiyonu ve PTH ile ilgili yeni biyomarkerlar tanımlanmıştır. Bu markerlar henüz keşif aşamasında olup herhangi bir klinik kararda önemli olup olmamaları konusunda net bir bilgi bulunmamaktadır.⁷

Önleyici Stratejiler

Kanser Tedavisi amacıyla Antirezortif İlaç Kullanmaya Başlayacak olan Hastalar

Bu gruptaki hastaların tedavisindeki amaç; MRONJ gelişim riskini minimuma indirmektir. Her ne kadar

bu hastaların küçük bir kısmında osteonekroz spontan bir şekilde görülse de genellikle MRONJ dentoalveolar cerrahi bir prosedürü takiben görülmektedir. Bu yüzdendir ki eğer sistemik durum elverişli ise antirezorptif ilaç tedavisi ağız sağlığı düzeltildikten sonra başlatılmalıdır.⁷ Bu karar konu ile ilgilenen diğer hekimler ve diş hekimleriyle beraber değerlendirilmelidir. Genel olarak ağız sağlığının tedaviye başlamadan önce iyileştirilmesi büyük önem taşımaktadır. Onkologlar hastalarını MRONJ gelişimi ve ilaç başlanılmasından önce profilaktik dental işlemlerin uygulanması konusunda bilinçlendirmelidirler. Radyasyon tedavisi alacak hastalarda olduğu gibi, antirezorptif ilaç veya kemik iyileşmesini engelleyecek tedaviler uygulanan bireylerde ağız sağlığını iyileştirmeye yönelik tedaviler çok önemlidir. Tedavi öncesi değerlendirmeler hastanın radyolojik ve fiziksel analizini de kapsamalıdır. Bu yüzden diş hekimisi tarafından malign rahatsızlıklar kaynaklı antirezorptif tedavi alacak bireylerde uygulanan kapsamlı dental değerlendirme büyük önem taşır.⁷

MRONJ riskli bireylerde dentoalveolar operasyon öncesi dental enfeksiyon ve inflamasyonun azaltılması önemlidir. Restore edilemeyecek dişler ve kötü prognozlu dişler çekilmelidir. Diğer gerekli dentoalveolar cerrahi işlemler yine bu dönemde yapılmalıdır. Eğer sistemik durum müsaitse, antirezorptif tedaviler cerrahi işlem bölgesinde mukoza oluşana kadar veya yeterli kemik dokusu meydana gelene kadar ertelenmelidir. Profilaktik işlemler, çürük kontrolü, konservatif tedaviler ve endodontik işlemlerin devam ettirilmesi kritik önem taşımaktadır. Bu tedaviler sıklıkla ve aralıksız devam ettirilmelidir.¹⁷

Protez kullanan bireylerde posterior lingual kemik bölgesi travma ve mukozal irritasyon yönünden hassas bir bölgedir. Bu yüzden total veya hareketli parsiyel protez kullanan bireylerde bu bölgeler mukozal travma yönünden iyi bir şekilde incelenmesi gerekmektedir. Hastaların ayrıca ağız hijyeni ve düzenli kontroller hakkında bilgilendirilmesi ve herhangi bir ağrı, şişlik veya kemik ekspozu varlığında hekimlerine bilgi vermeleri konusunda eğitilmesi gerekmektedir.¹⁹

Osteoporoz Tedavisi Kaynaklı Antirezorptif İlaç Kullanımını Başlanması Planlanan Hastalar

Kırıkların önlenmesi amacıyla antirezorptif ilaç kullanılacak bireylerde MRONJ riski düşüktür. Bu yüz-

değendir ki ağız sağlığının iyileştirilmesindeki aciliyet ve zamanlama çok da önemli değildir. Hastanın yine de tedavi başlangıcında riskler konusunda bilgilendirilmesi şarttır.¹⁹

Hastaların antirezorptif tedaviye başlama veya ara verme konusunda diş hekimisi görüşü almaları nadir görülen bir durum değildir. Böyle bir durumda çene cerrahi hastalara konuyla ilişkili riskleri ve avantajları açık bir şekilde anlatılmalıdır. Daha spesifik olarak hastalara antirezorptif ilaçların kırık riskini azalttığı ve nadir olarak MRONJ'a sebebiyet verdiği anlatılmalıdır.⁷

Kanser Kaynaklı Antirezorptif İlaç Kullanan Asemptomatik Hastalar

Ağız hijyeni ve dental tedaviler çekim veya dentoalveolar cerrahi tedaviyle sonuçlanacak işlemlerin önlenmesinde büyük önem arz etmektedir. Direkt olarak kemik hasarına zarar verebilecek işlemlerden kaçınılması gerekmektedir. Eğer dentoalveolar cerrahi işlemde (kırık diş, ileri periodontal hastalıklar) kaçınılmıyorsa hasta konuyla ilgili bilgilendirilmelidir.²⁰ İlaç tatilinin faydası kanıtlanmamıştır. Restore edilemeyecek dişlerde dişin kron kısmı kesilip kanal tedavisi sonrası protetik yaklaşımlar izlenilebilir. Eğer gerekli görülürse diş çekimi yapılabilir. Parenteral yolla antirezorptif ilaç alan bireylerde veya anjiyojenik ilaç kullanan onkoloji hastalarında implant işleminden kaçınılmalıdır. Vaka raporları ve sistemik analizler antirezorptif ilaç kullanımı ve implant cerrahisi kaynaklı nekrozu rapor etmektedirler.⁷

Osteoporoz Kaynaklı Antirezorptif İlaç Kullanan Asemptomatik Hastalar

2014 yılında yayınlanan görüş bildirgesinden beri osteoporoz kaynaklı antirezorptif ilaç kullanan bireylerdeki MRONJ riskini araştıran epidemiyolojik çalışmalar, yeterli etkiye sahip sağlam prospektif çalışma sınırlılığı kaynaklı yetersizdir.⁵ Buna karşın, BP kullanan bireyler MRONJ riski %0.02 ile 0.04 arasındayken bu risk DMB kullanan bireylerde %0.3 dür. Oral olarak BP kullanan bireylerle ilgili güçlü klinik araştırma tasarımına sahip sağlam öneriler hala yetersizdir.¹⁷

Genel olarak seçici dentoalveolar cerrahi işlemler bu grup için kontraendike değildir. Bu hastalardaki MRONJ riski yukarıda belirtilen verilere ve ilaç tatilyle ilgili yukarıdaki tartışmayı içerir.⁷

Osteoporoz kaynaklı antirezorptif ilaç kullanan bireylerde implant işlemleri hala daha araştırma konusu olmaktadır. Çoğu sistematik derleme değerli veri eksikliği ve randomize klinik deneylerin yetersizliğinden bahsetmektedir. Bazı yayınlar dikkatli yaklaşımları önermektedir, özellikle steroid ve uzun süre kullanım mevcutsa. Örneğin; Granate ve ark.⁴² yapmış olduğu sistematik derlemede, sistematik kortikosteroid kullanan ve 3 yıldan uzun süre BP kullanan bireylerde posterior bölgeye yerleştirilen implantlarda MRONJ riskinin artmış olduğu gözlenmektedir. Buna karşın Stavropoulos ve ark.⁴³ yapmış olduğu sistematik derlemede herhangi bir risk artışı belirtmemişlerdir. Yakın tarihte yapılan ve 44900 hastanın incelendiği retrospektif kohort çalışmada implant yerleştirilen osteoporozlu hastalardaki ONJ riski implant yerleştirilmemiş eşleştirilmiş kontrol grubuna kıyasla daha az olduğunu belirtmiştir. 9738 hastada BP hikayesi mevcutken, implant işlemlerinin riski dış çekimi yapılan hastalardan daha düşüktü.⁷

İmplant ilişkili MRONJ erken dönem (implant cerrahisi kaynaklı) veya geç dönem (implant varlığı kaynaklı) olarak sınıflanabilir.⁴⁴ Yayınların çoğunda implant kaynaklı nekroz implant yerleştirme kaynaklı olmadığı ve daha sonraki dönemlerde (>12 ay) meydana geldiği, implantların BP tedavisi başlamadan önce yerleştirildiği bildirilmiştir. Genel görünümünde implantın osteointegrasyonunun sekester dokusunun içerisinde bulunduğu görülmektedir.⁴⁵ Bu görünüm periimplantitis kaynaklı başarısızlıktan ayrı bir kategori olarak değerlendirilmekte ve bazı otörler bunun MRONJ'a özgü bir görüntü olduğunu kabul etmektedir. RANKL inhibitörleri veya diğer hedef tedaviler sonucu implant kaynaklı nekroz ile ilgili herhangi bir prospektif veya sistematik analiz bulunmasa da AAOMS bunların da benzer risklere sahip olduğunu düşünmektedir.⁷

Özet olarak, mevcut bilgilerin tutarsız ve konuyla ilgili güçlü veriler bulunmamaktadır. Bu yüzden çalışma grupları implant tedavisi yapılacaksa hastaların MRONJ riski, erken ve geç dönem implant başarısızlığı konusunda önceden bilgilendirilmiş rızasının alınması taraftarıdır.

Tedavi Şemaları

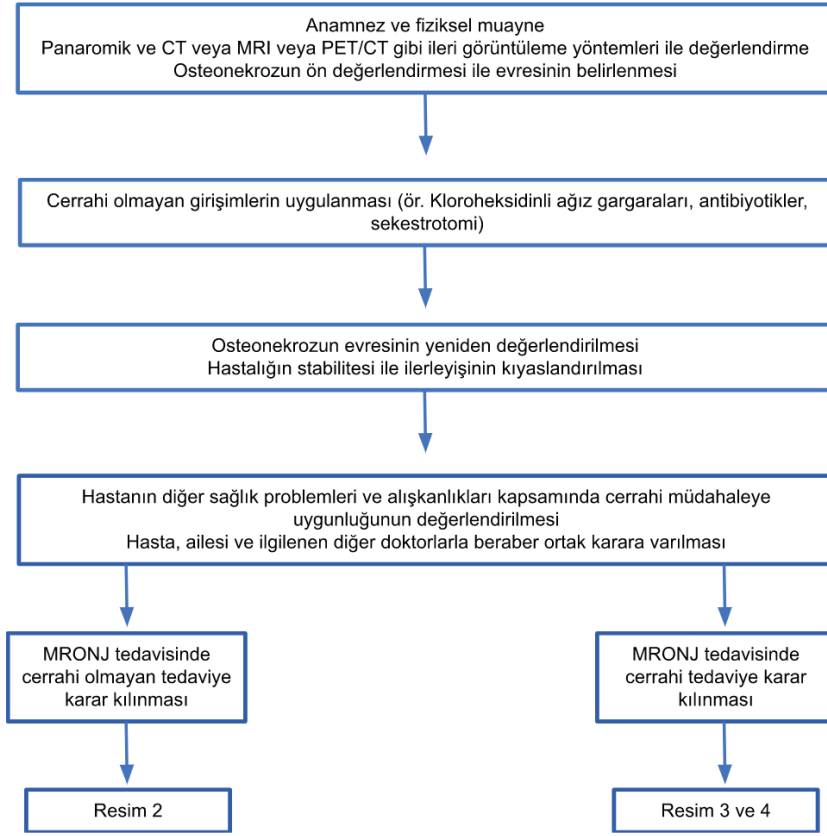
Dünyadaki çalışma grupları MRONJ tedavisi üzerine tedavi şemaları oluşturmuştur.^{13,16} AAOMS MRONJ'lu bireylerin tedavileriyle ilgili değerlendirme (Resim 1) ve yönetim stratejileri (Resim 2,3 ve 4) ile ilgili algoritmalar oluşturmuştur.⁷ Bu stratejiler mevcut cerrahi olmayan ve cerrahi tedaviler ve de beklenen sonuçları içermektedir. Hastalığın her aşaması için cerrahi karara ve hasta faktörlerine dayalı olarak non-operatif ve operatif tedavi seçenekleri önerilmiştir ve bunların her ikisinin de kabul edilebilir olduğu vurgulanmaktadır.

Cerrahi Olmayan Tedaviler

MRONJ tedavisinde non-operatif tedavilerin etkinliği literatürde belgelenmiştir ve operatif tedaviyi de içeren yönetim stratejileri yelpazesine yararlı bir katkı sağlar (Resim 2). Ameliyat dışı stratejiler, özellikle önemli komorbiditelerin ameliyat tedavisini engellediği durumlarda tüm aşamalarda faydalı olabilir. Bu yaklaşımlar ayrıca hastalığın ilerleyişini durdurma veya erken dönemde hastalığın iyileştirilmesini sağlayabilir. Cerrahi ve cerrahi olmayan yaklaşımlardaki amaç hastalığın ortadan kaldırılması ve hayat standartlarının yükseltilmesidir. Cerrahi olmayan tedaviler esas olarak hasta eğitimi, ağrı kontrolü, ikincil enfeksiyonların kontrolü ile nekrotik ekspoze kemiğin sekestrasyonuna imkan sağlamaktır.⁴⁶

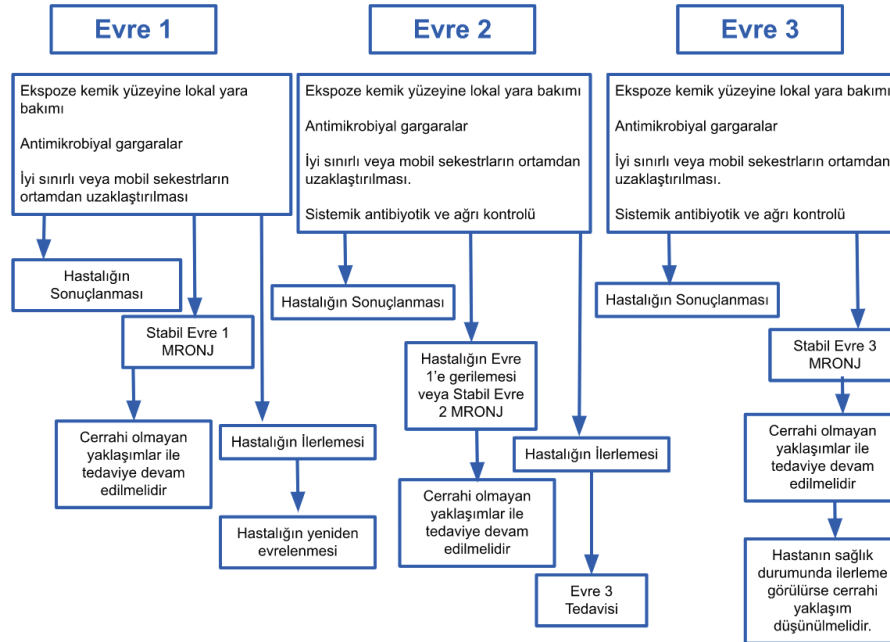
Cerrahi veya cerrahi olmayan yaklaşımlar her hastaya özel olmalı ve kişinin ihtiyaçlarına göre tasarlanmalıdır. Risk kazanç oranı (mevcut semptomları iyileştirip hayat standardını artırmayı içermelidir) iyi yara bakımı ile enfeksiyonların engellenmesi ve hastalığın yayılmasının önüne geçilmesi, büyük cerrahi operasyonlar sonucu morbidite olasılığı ve de marjinal veya segmental rezeksiyonlar sonucu oral işlevlerin veya dental rehabilitasyonu kapsamalıdır. MRONJ lezyonlarının değerlendirilmesinde radyografik görüntülerin önemi büyüktür. 3 boyutlu görüntüler oluşmuş veya oluşmakta olan sekester dokularının saptanmasında ve de potansiyel olarak cerrahi işlemin invazivliğini azaltmaktadır. Maksiller ve mandibular bütünlüğün korunması istenilen bir durumdur çünkü bu hastalarda cerrahi defektlerin iyileştirilmesi bu hastalarda çok zordur.⁴⁷

ÖN DEĞERLENDİRME



Resim 1. MRONJ hastalarının ilk değerlendirme kriterleri

CERRAHİ OLMAYAN GİRİŞİMLER



Resim 2. MRONJ hastalarında cerrahi olmayan tedavi yönetimi

Evre 1 hastalarda nekrotik kemik yüzeylerin üzerindeki biyofilmin kaldırılması için ağız sağlığının iyileştirilmesi ve kloroheksidinli gargaralarla yara bakımını içermektedir. Evre 2 hastaların lokal yara bakımında zorluk çekebilir ve semptom kontrolü için antibiyotik kullanımı gerekebilir. Cerrahi olmayan tedavilerden fayda sağlayamayan veya ideal ağız hijyenini sağlayamayan bireyler cerrahi yaklaşımlardan fayda sağlayabilirler. Kemik sekesterinin gelişme riski olan veya gelişen hastalarda, cerrahi olmayan tedaviler sekestrektomi için endikedir. Ekspoze ve nekrotik kemiğin dökülmesi hastalığın durdurulmasını sağlamaktadır.

Evre 2 ve 3'deki hastalar cerrahi yaklaşıma uygun olmadıkları için cerrahi olmayan yaklaşımlar endikedir (Resim 2).

Hiperbarik oksijen ve ozon tedavisi gibi yaklaşımların işe yaradığını gösteren kanıtlar sınırlıdır. Bu yaklaşımların işe yaradığının kanıtlanması için daha geniş çalışmalar ve kontrollü deneyler yapılması gerekmektedir. Bu yüzden bu yöntemler esas tedavi yöntemi olarak önerilmemektedir.⁷

Tedavide E vitamini ve pentoksifilin kullanımı sadece vaka raporlarında bildirilmiştir. E vitamini ve pentok-

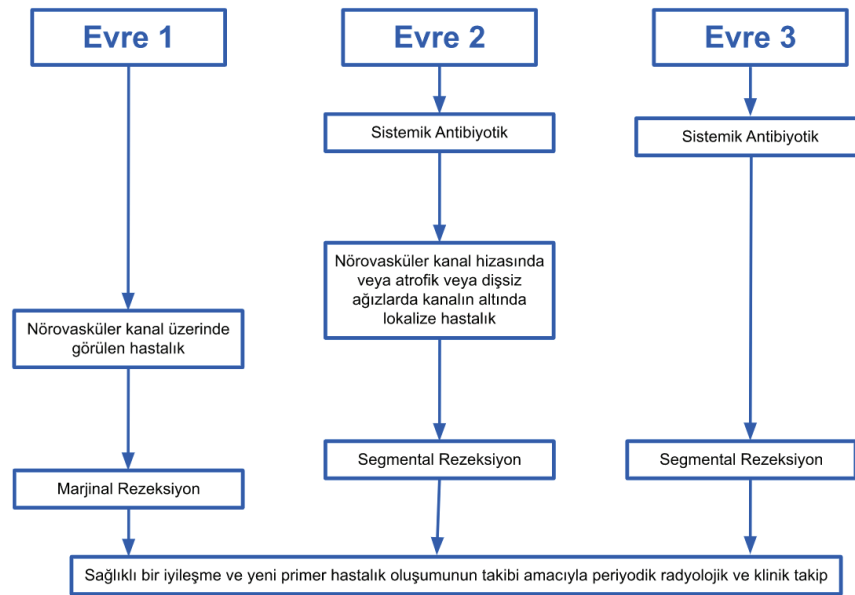
sifilin ile ilgili randomize, prospektif, plasebo kontrollü bir çalışma yapılmaktadır. Teriparatid osteoporoz tedavisinde az sayıda kullanılan anabolik bir ajan olup osteoporozlu bireylerde MRONJ tedavisi için ümit vaat eden bir yöntemdir.⁷

Cerrahi Yaklaşımlar

Her ne kadar cerrahi olmayan yaklaşımlar MRONJ tedavisinde kullanılsa da, cerrahi yaklaşımlar başarı şansı yüksek, hastalığın her aşamasında kullanılan ve gitgide yaygınlaşan bir yöntemdir. (Resim 3 ve 4). Çoğu çalışma MRONJ lezyonlarının rezeksiyonu sonucu yüksek başarı oranları rapor etmiştir. Buna ek olarak cerrahi olmayan yaklaşımlar her zaman nekrotik ekspoze kemik üzerinde uniform bir sekester hattı oluşturmamaktadır. Bu belirtilen sebeplerden ötürü cerrahi girişimler değerlendirilmeli ve erken dönemde hastalığın ilerleyişini durdurulması konusundaki başarısı göz önüne alınmalıdır.

Mandibulanın segmental veya marjinal rezeksiyonu ve parsiyel maksillektomisi MRONJ kontrolünde efektif bir yöntemdir. Bu yöntem Evre I dahil hastalığın her aşamasında uygulanabilmektedir. Bu rezeksiyonlar nekrotik kemik sınırının ilerisinde sağlıklı kanayan kemiğe kadar uzatılmalıdır.

MANDİBULAR MRONJ'DA CERRAHİ YAKLAŞIMLAR



Resim 3. Mandibuda görülen MRONJ'un cerrahi yönetimi

Deneyimli cerrahlar tarafından yapılan cerrahi MRONJ rezeksiyonunun başarısı rapor edilmiştir. Cerrahi yaklaşımlara uygun olarak hastanın diğer rahatsızlıklarının göz önünde bulundurulması MRONJ tedavisinde büyük önem arz etmektedir. Uzak bölge metastazı riski bulunan hastalar gibi fizyolojik riskli hastalarda osteonekrotik kemiğin rezeksiyonu her zaman istenilen sonucu sunmayıp istenmeyen hastalıkların gelişimine sebebiyet verebilmektedir.⁴⁸

Aktif klinik ve radyolojik takip, evre 1, 2 ve 3'deki hastalarda cerrahi olmayan yaklaşım gösterilirken hastalığın ilerleyişinin takibi için önemlidir. Cerrahi olmayan tedavi ile fayda görmeyen bireylerde erken

dönem cerrahi yaklaşım önerilmektedir.⁴⁹ Eğer hastalık klinik ve radyolojik olarak ilerleme eğiliminde ise MRONJ'lu dokunun cerrahi olarak rezeksiyonu, uzun süreli cerrahi olmayan tedaviye başvurmadan uygulanmalıdır. Karışık yara dokusu gözlenen MRONJ vakalarında cerrahi tedavi kısa zamanda uygulanmalıdır. Her ne kadar cerrahi ve cerrahi olmayan tedavilerin uygulanması konusunda görüş farklılığı olsa da cerrahi tedavi uygulanan hastalarda mukozal bütünlüğün korunduğu, yaşam şartlarının iyileştiği ve MRONJ hastalığının tüm evreleri için antirezorptif tedavinin uygun şekilde yeniden başlatılmasını sağlamaktadır. MRONJ için cerrahi yaklaşımlarda ilaç tatili ile ilgili kanıtlanmış veri bulunmamaktadır.⁵⁰



Resim 4. Maksillada görülen MRONJ'un cerrahi yönetimi

SONUÇ

Çalışma grupları MRONJ'un etiyolojisinin multifaktöryel bir hastalık olduğunu ve karmaşık bir şekilde işlediğinin farkındadır bu da birçok soruyu cevapsız bırakmaktadır. Özellikle prospektif olarak prelinik ve klinik veriye ihtiyaç duyulmaktadır. Yapılan araştırmaların sonuçları yeni yaklaşımlar için üreticileri ve hastaları yönlendirecektir. Antirezorptif ilaçların

MRONJ gelişimi konusunda sağlam veriler olsa da bu durum diğer ilaçlar için geçerli değildir (ör. Anti-anjiyojenikler, kortikosteroidler ve immün modülatörler). Yayınlanmış makalelerde bazı ilaç dozları (BP'dan DMB'a geçiş) veya antirezorptif ilaçlar ve anjiyojenik ilaçların beraber kullanılmasının MRONJ riskini artırdığına dair kanıtlar mevcuttur. Fakat bu bilgiler sadece vaka raporları ve vaka serileri ile sınırlıdır. Ayrıca antirezorptif ilaca tamamen maruz

kalan bireylerde MRONJ gelişiminin tetiklendiği öne sürülmüştür. Ancak bunun uzun yıllar ilaca maruz kalınması dışında başka bir şekilde ölçülemezliği durumun kanıtlanmasını zorlaştırmaktadır. Kansere ve tütün kullanımı arasındaki ilişki gibi antirezortif ilaç kullanımı ve MRONJ arasındaki ilişki kümülatif dozlarla alınan farklı ilaçlar ve dozlarla artış göstermektedir (BP mg/ alınan yıl sayısı). Metastatik kemik kanseri olan ve uzun dönem kanser atlatan bireylerde antirezortif tedaviler için bireysel yöntemler ve ilaç dozu ayarlaması hala araştırılmaktadır. Bu yaklaşımların MRONJ riskini azaltıp azaltmadığı henüz kesinleşmemiştir. AAOMS'un son güncellemesinde MRONJ teşhis ve evreleme sisteminde radyolojik bulgulara çok yer verilmediği görülmektedir. 1. Basamak sağlık hizmeti veren kuruluşlar da göz önüne alınarak panoramik ve konik ışıklı bilgisayarlı tomografi görüntüleri üzerinden radyolojik işaretler belirlenmelidir.

Öte yandan bu konu ile ilgili prospektif çalışma yapılması zorluğu vardır. Çünkü, tedavi etkinliği vaka raporları ile açıklanmış olsa da birçok yöntem vardır. Bu yöntemlerin prospektif çalışmalarda bir grup hastaya uygulamamak etik görülmektedir. Ayrıca bugüne kadar gelen literatür bilgileri karmaşıktır. Tedavi başarısı olarak evre gerilemesini ölçüt alan çalışmalar konservatif tedaviyi başarılı görmektedir. Yine yapılan çalışmalarda MRONJ boyutu ve yeri hakkında yeterli bilgi verilmemiştir. Lingual bölgede meydana gelen MRONJ lezyonlarının tedavisi daha zor olmaktadır. Büyük boyutlardaki Evre 1 lezyonun tedavisi ile daha küçük bir boyuttaki Evre 2 lezyonun tedavisi aynı zorluğu taşımamaktadır. Sonuç olarak MRONJ'un etyolojisi ve tedavisi birçok faktöre bağlı olduğu için kesin tedavi protokollerinin oluşması zor görülmektedir. Bu yüzden hasta odaklı tedavi prensibine yoğunlaşılması gerektiğini düşünmekteyiz. En iyi tedavinin hastalıktan korunmak olduğunu varsayarsak hasta, diş hekimi, onkolog ve ortopedistlerin eğitimlerinde bu konu hakkında bilinçlendirilmesine özen gösterilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:1115-7.
2. Stresing V, Daubiné F, Benzaid I, Mönkkönen H, Clezardin P. Bisphosphonates in cancer therapy. *Cancer Lett*. 2007;257:16-35

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. Rogers MJ, Watts DJ, Russell RG. Overview of Bisphosphonates. *Cancer* 1997;80:1652-60.
7. Ruggiero SL, Dodson TB, Aghaloo T, Carlson ER, Ward BB, Kademani D. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws-2022 Update. *J Oral Maxillofac Surg* 2022; 80: 920-943.
8. Şahin 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.
9. Yarom N, Fedele S, Lazarovici TS, Elad S. Is Exposure of the Jawbone Mandatory for Establishing the Diagnosis of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw? *J. Oral Maxillofac. Surg* 2010;68:705.
10. Şahin O, Odabaşı O, Ekmekcioğlu 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:e434-6.
11. Palla B, Anderson J, Miloro M, Moles S, Callahan. Romosozumab-Associated Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *Oral and Max. Surg. Cases* 2023; doi:10.1016/j.omsc.2023.100318.
12. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B. 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. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67:2-12.
13. Schiodt M, Otto S, Fedele S, Bedogni A, Nicolatou-Galitis O, Guggenberger R, Herlofson BB, Ristow O, Kofod T. Workshop of European task force on medication-related osteonecrosis of the jaw-Current challenges. *Oral Dis* 2019;25:1815-21.
14. 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;37:2270-90.
15. Khan AA, Morrison A, Kendler DL, Rizzoli R, Hanley DA, Felsenberg D *et al*. International Task Force on Osteonecrosis

- of the Jaw. Case-Based Review of Osteonecrosis of the Jaw (ONJ) and Application of the International Recommendations for Management From the International Task Force on ONJ. *J Clin Densitom* 2017;20:8-24.
16. Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the Jaw; Yoneda T, Hagino H, Sugimoto T, Ohta H, Takahashi S *et al*. Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw: Position Paper 2017 of the Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the Jaw. *J Bone Miner Metab* 2017;35:6-19.
17. Şahin O, Odabaşı O, Demiralp KÖ, Kurşun-Çakmak 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.
18. Otto S, Pautke C, Van den Wyngaert T, Niepel D, Schiødt 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.
19. Şahin O, Akan E, Tatar B, Ekmekcioğlu C, Ünal N, Odabaşı O. Combined approach to treatment of advanced stages of medication-related osteonecrosis of the jaw patients. *Braz J Otorhinolaryngol* 2022;88:613-20.
20. Fleisher KE, Janal MN, Alstein N, Young J, Bikhazi V, Schwalb S, Wolff M, Glickman RS: Comorbid conditions are a risk for osteonecrosis of the jaw unrelated to antiresorptive therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2019;127:140.
21. Ramaglia L, Guida A, Iorio-Siciliano V, Cuzzo A, Blasi A, Sculean A. Stage-specific therapeutic strategies of medication-related osteonecrosis of the jaws: a systematic review and metaanalysis of the drug suspension protocol. *Clin Oral Investig* 2018;22:597-615.
22. Campisi G, Mauceri R, Bertoldo F, Bettini G, Biasotto M, Colella G, Consolo U *et al*. Medication-Related Osteonecrosis of Jaws (MRONJ) Prevention and Diagnosis: Italian Consensus Update 2020. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17:5998.
23. Black DM, Reid IR, Boonen S, Bucci-Rechtweg C, Cauley JA, Cosman F *et al*. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res* 2012;27:243.
24. El-Rabbany M, Lam DK, Shah PS, Azarpazhooh A. Surgical management of medication-related osteonecrosis of the jaw is associated with improved disease resolution: a retrospective cohort study. *J Oral Maxillofac Surg* 2019;77:1816-22.
25. Aljohani S, Troeltzsch M, Hafner S, Kaeppler G, Mast G, Otto S. Surgical treatment of medication-related osteonecrosis of the upper jaw: case series. *Oral Dis.* 2019;25:497-507.
26. Aghaloo T, Hazboun R, Tetradis S: Pathophysiology of Osteonecrosis of the Jaws. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2015;27:489.
27. Sahin O. Medication-related osteonecrosis of the jaw: A survey of knowledge, practices and opinions of dentists. *Ann Med Res* 2020;27:2421-7.
28. Şahin O, Tatar B, Ekmekcioğlu 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:e771-6.
29. Kawahara, M., Kuroshima, S. & Sawase, T. Clinical considerations for medication-related osteonecrosis of the jaw: a comprehensive literature review. *Int J Implant Dent* 2021;7:47.
30. Rossi, M., Gambino, A., Cabras, M., Alessio, M. & Fusco, V. Persistence, compliance, discontinuation rates and switch rates in denosumab and bisphosphonate treatment of bone metastases in cancer patients: reasons of switch, osteonecrosis of the jaw (ONJ) and other critical points. *Support Care Cancer* 2021;29:4185-6.
31. 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.
32. Gurel C, Inetas G, Hortu I, Tunc E, Kuscu GC, Dindaroglu FC, Sahin O, Buhur A, Oktem G. Cancer and Cancer Stem Cells: New Molecular Perspectives. *Crit Rev Oncog* 2019; 24: 99-104.
33. Nicolatou-Galitis O, Schiødt M, Mendes RA, Ripamonti C, Hope S, Drudge-Coates L, *et al*. Medication-related osteonecrosis of the jaw: definition and best practice for prevention, diagnosis, and treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2019;127:117-35.
34. Ng TL, Tu MM, Ibrahim MFK, Basulaiman B, McGee SF, Srikanthan A, *et al*. Long-term impact of bone-modifying agents for the treatment of bone metastases: a systematic review. *Support Care Cancer* 2021;29:925.
35. AlRowis R, Aldawood A, AlOtaibi M, Alnasser E, AlSaif I, Aljaber A, *et al*. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ): A Review of Pathophysiology, Risk Factors, Preventive Measures and Treatment Strategies. *Saudi Dent J* 2022;34:202-10
36. Kawahara M, Kuroshima S, Sawase T. Clinical considerations for medication-related osteonecrosis of the jaw: a comprehensive literature review. *Int J Implant Dent* 2021;14:47.
37. Kuroshima S, Al-Omari FA, Sasaki M, Sawase T. Medication-related osteonecrosis of the jaw: A literature review and update. *Genesis* 2022;60:e23500.
38. Neal TW, Schlieve T. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws in the Pediatric Population. *J Oral Maxillofac Surg* 2022;80:1686-90.
39. Ottesen C, Schiødt M, Gotfredsen K. Efficacy of a high-dose antiresorptive drug holiday to reduce the risk of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): A systematic review. *Heliyon.* 2020;6:e03795.

40. Gaudin E, Seidel L, Bacevic M, Rompen E, Lambert F: Occurrence and risk indicators of medication-related osteonecrosis of the jaw after dental extraction: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol* 2015;42:922.
41. Bonacina R, Mariani U, Villa F, Villa A. Preventive strategies and clinical implications for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a review of 282 patients. *J Can Dent Assoc* 2011;77: b147.
42. Granate-Marques A, Polis-Yanes C, Seminario-Amez M, Jané-Salas E, López-López J. Medication-related osteonecrosis of the jaw associated with implant and regenerative treatments: Systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2019; 24: e195-e203.
43. Stavropoulos A, Bertl K, Pietschmann P, Pandis N, Schiødt M, Klinge B. The effect of antiresorptive drugs on implant therapy: Systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Implants Res* 2018; 29 Suppl 18:54-92.
44. Ryu JI, Kim HY, Kwon YD. Is implant surgery a risk factor for osteonecrosis of the jaw in older adult patients with osteoporosis? A national cohort propensity score-matched study. *Clin Oral Implants Res* 2021;32:437-47.
45. Escobedo MF, Cobo JL, Junquera S, Milla J, Olay S, Junquera LM. Medication-related osteonecrosis of the jaw. Implant presence-triggered osteonecrosis: Case series and literature review. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg.* 2020; 121(1): 40-8.
46. Vanpoecke J, Verstraete L, Smeets M, Ferri J, Nicot R, Politis C. Medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) stage III: conservative and conservative surgical approaches versus an aggressive surgical intervention: a systematic review. *J Craniomaxillofac Surg* 2020;48:435–43.
47. Yıldırım Ö. Çene kemiklerinde görülen ilaçla ilişkili osteonekrozlar. Ayar MK, editör. *Academic Researches in Health Sciences*. Ankara: Duvar yayınları; 2022. s. 94-100.
48. 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.
49. El-Rabbany M, Lam DK, Shah PS, Azarpazhooh A. Surgical management of medication-related osteonecrosis of the jaw is associated with improved disease resolution: a retrospective cohort study. *J Oral Maxillofac Surg* 2019;77:1816–22.
50. 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.