

Editöryal

İlaça Bağlı Çene Osteonekrozu

Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw

Yeliz Kılınç 

ÖZET

İlaça bağlı çene osteonekrozu (MRONJ), antirezortif veya antianjiyojenik ilaç kullanan hastalarda gelişebilen önemli bir komplikasyondur. Bu patolojiye immünmodülatörler gibi diğer ilaçlar da neden olmaktadır. MRONJ hastaları genellikle ileri evrelerde başvurur ve tedavi süreci cerrahi veya cerrahi olmayan girişimleri gerektirir. Doğru tanıyı koymak ve gerekli bakımı sağlamak için klinisyenlerin MRONJ'u tüm yönleriyle bilmeleri çok önemlidir. Bu derlemenin amacı, MRONJ ile ilişkili ilaçların listesini güncellemek, risk faktörlerini, klinik ve radyolojik özellikleri, önleme ve tedavi stratejilerini analiz etmektir.

Anahtar Kelimeler: Antianjiyojenik ilaçlar; Antirezortif ilaçlar; İlaça bağlı çene osteonekrozu; İmmünmodülatörler

ABSTRACT

Medication related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) is a major complication, which can develop in patients receiving antiresorptive or antiangiogenics drugs. This pathology is also caused with other medications including immunomodulators. MRONJ patients often present at advanced stages and the treatment process requires operative or nonoperative interventions. In order to establish the correct diagnosis and provide necessary care, it is crucial for the clinicians to have knowledge with all aspects of MRONJ. The aim of this review is to update the list of medications associated with MRONJ, to analyze risk factors, clinical and radiological characteristics as well as prevention and treatment strategies.

Keywords: Antiangiogenic drugs; Antiresorptive drugs; Immunomodulators; Medication-related osteonecrosis of the jaw

Makale gönderiliş tarihi: 10.05.2024; Yayına kabul tarihi: 11.05.2024

İletişim: Dr. Yeliz Kılınç

Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Ana Bilim Dalı Bışkek Cd.(8.Cd.) 1.Sk. No:8 06490 Emek, Ankara, Türkiye

E-mail: dtykilinc@gmail.com

Doç.Dr., Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Ana Bilim Dalı; Ankara, Türkiye

Tanım ve Tarihçe

İlaça bağlı çene osteonekrozu (MRONJ), osteoporoz ve kanser için tek başına veya antianjiyojenik ilaçlar veya immünomodülatörlerle birlikte antirezorptif ilaç uygulamasından sonra gelişen açık kemik veya fistül alanı olarak tanımlanır.¹ Bifosfonat kullanan hastalara ilişkin 2003 tarihli bir araştırma makalesinde Marx, masilla ve/veya mandibulada ağırlı kemik ekspozunun gözlemlendiği 36 vaka bildirmiştir.² 2010 yılında ise denosumab kullanımı ile ilişkili osteonekroz vakaları kaydedilmiştir.^{3,4} Antianjiyojenik tedaviler, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEBF) inhibitörleri, tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ) ve tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) inhibitörleri gibi diğer ilaçlarla yapılan tedavilerden sonra da MRONJ vakaları rapor edilmiştir.⁵ 2014 yılında, bifosfonat dışı tedavilere bağlı çene osteonekrozu hastalarının sayısının artması nedeniyle, bu durum Amerikan Oral ve Maksillofasiyal Cerrahlar Birliği (AAOMS) tarafından "Bifosfonata Bağlı Çene Osteonekrozu" (BRONJ) yerine "İlaça bağlı çene osteonekrozu" (MRONJ) olarak yeniden adlandırılmıştır.⁶

MRONJ, öykü ve klinik muayene ile diğer osteonekroz durumlarından ayırt edilmelidir. AAOMS'un 2022 yılındaki güncellemesinde MRONJ için "Mevcut veya geçmişte antirezorptif ajanların tek başına ya da immunomodülatör veya antianjiyojenik ajanlarla birlikte kullanımı", "Maksillofasiyal bölgede 8 haftadan uzun süredir devam eden ekspoze kemik veya intraoral veya ekstraoral fistül yoluyla problemlen kemik varlığı" ve "çene radyoterapisi veya çenede metastatik hastalık öyküsünün olmaması" olmak üzere üç kriter tanımlanmıştır.⁷

Epidemiyoloji

İntravenöz (İV) bifosfonat alan maligniteli hastalarda MRONJ prevalansı %0-0.186'dır. Özellikle, İV zoledronat kullanan kanser hastalarında diş çekimini takiben MRONJ prevalansının %1.6 ila %14.8 arasında değiştiği tahmin edilmektedir, bu da diş çekiminin kanser hastalarında MRONJ gelişimi için ana tetikleyici faktör olduğunu göstermektedir.⁸⁻¹⁰

Zoledronat veya denosumaba maruz kalan kanser hastaları arasında MRONJ için genel risk %0.7 ila %6.7 arasında değişmektedir.⁶ En yüksek risk İV zoledronat tedavisi gören multipl miyelom hastalarında gözlenmektedir.¹¹ Risk, dev hücreli tümörler gibi re-

zeke edilemeyen agresif iyi huylu tümörü olan hastalarda da oldukça yüksektir.⁵

Ayrıca, bevacizumab gibi anjiyogenez inhibitörlerinin neden olduğu MRONJ prevalansı yaklaşık %0.2'dir.^{6,12} Anjiyogenez inhibitörleri bifosfonatlarla birlikte kullanıldığında prevalans %0.9'a yükselmektedir.^{8,12}

Oral ya da İV bifosfonat veya denosumaba maruz kalan osteoporotik hastalarda MRONJ gelişme riski son derece düşüktür. Oral bifosfonat kullanan osteoporotik hastalar arasında MRONJ prevalansı %0.00038 ila %0.21 arasında değişmektedir.^{6,13} İV bifosfonat veya denosumab kullanan osteoporotik hastalar arasında MRONJ prevalansı %0.017 ila %0.04 arasında değişmektedir.^{5,6}

MRONJ Patofizyolojisi

MRONJ'un patofizyolojisi çok yönlü olup; yetersiz kemik remodelingi, gecikmiş yara iyileşmesi, bozulmuş immün yanıt, yetersiz anjiyogenez, lokal enfeksiyon ve kronik inflamasyon dahil olmak üzere birçok faktörü içermektedir.¹⁴

Hastalığın çene kemiklerinde ortaya çıkışını açıklamak için birçok hipotez öne sürülmüştür. İlaçların antianjiyojenik etkisine bağlı olarak çene kemiği vaskülarizasyonunun bozulması, osteoklast ve osteoblast aktivitesinin inhibisyonu ile birlikte kemik remodeling mekanizmasında meydana gelen değişiklikler, bifosfonatların yumuşak dokuya yönelik toksik etkisi, bifosfonatların immün hücreler üzerindeki etkisine bağlı olarak gelişen ve kronik osteomyelit ile karakterize spesifik enfeksiyonlar, D vitamini eksikliği, azalmış salivasyon ve çenelerde oluşan mikrotravmalar bu hipotezlerden bazılarıdır. Enfeksiyon ve travma varlığında çenelerin fizyolojik onarım ve adaptasyon mekanizmalarını engelleyebilecek her faktör, hastalığın patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır.⁵

MRONJ ile İlişkili İlaçlar ve Etki Mekanizmaları

I-Antirezorptif İlaçlar:

a-Bifosfonatlar

Bifosfonatlar, solid tümörler (meme, prostat ve akciğer kanserleri gibi) ve multipl miyelom bağlamında kemik metastazlarıyla ilişkili malignite hiperkalsemi, spinal kord kompresyonu ve patolojik kırıklar dahil

olmak üzere kanserle ilişkili durumların yönetiminde etkili olan antirezorptif ilaçlardır. Bifosfonatlar ayrıca osteoporoz ve osteopeni hastalarında osteoporozla ilişkili kırıkların önlenmesi için kullanılır. Bisfosfonat tedavisi Paget kemik hastalığı ve osteogenezis imperfecta gibi diğer metabolik kemik hastalıklarında da endikedir.⁷

Hidrolize edilemeyen P-C-P bağına sahip kimyasallar olan bifosfonatlar, hidrolize edilebilen P-O-P bağına sahip pirofosfat analoglarıdır. Merkezi karbon modifiye edilerek birçok türevi sentezlenen bifosfonatlar yaygın olarak kullanılmaktadır.¹⁵ Bifosfonatlar nitrojen içeriklerine göre nitrojen içermeyen (alkali bifosfonatlar) ve nitrojen içeren (aminobifosfonatlar) bifosfonatlar olmak üzere başlıca iki grupta sınıflandırılır. Nitrojen içermeyen bifosfonatlar etidronat, tiludronat ve klodronat iken; nitrojen içeren bifosfonatlar ise alendronat, pamidronat, risedronat, ibandronat ve zoledronattır. Nitrojen içeren bifosfonatların kemiğe bağlanma kapasiteleri nitrojen içermeyen bifosfonatlara kıyasla daha güçlü ve etkindir.^{16,17} Hem nitrojen içeren hem de nitrojen içermeyen bifosfonatlar kemik hidroksiapatitine güçlü bir şekilde bağlanır. Bu nedenle, tekrarlanan uygulamalarda kemik içinde birikirler.¹⁵

Bifosfonatlar, osteoklastik kemik rezorpsiyonunun güçlü inhibitörleri olup,¹¹ endositoz yoluyla osteoklastların içine alınır ve farklı mekanizmalarla osteoklast aktivitesinin inhibisyonuna neden olur. Alendronat, ibandronat, risedronat, pamidronat ve zoledronat dahil olmak üzere nitrojen içeren bifosfonatlar, mevalonat yolunun önemli bir enzimi olan farnesil pirofosfat sentazı (FPS) inhibe eder.¹⁸ FPS'nin inaktive olmasıyla birlikte proteinlerin prenilasyonu inhibe olur. Prenilasyon kaybı sonucu osteoklastta sitoskeletal organizasyonda düzensizlik, fırfırlı sınır kaybı ve veziküler trafiğin değişmesi gibi çok sayıda hücre içi değişiklik meydana gelir. Bu kolektif etkiler, osteoklastik kemik rezorpsiyonunun bozulmasıyla sonuçlanır. Böylece kemik rezorpsiyonu (osteoklastlar) ve kemik oluşumu (osteoblastlar) arasındaki normal fizyolojik denge tehlikeye girer. Bunun aksine, nitrojen içermeyen bifosfonatlar adenosin trifosfat analogları oluşturmak üzere metabolize olur ve osteoklast apoptozuna yol açar.¹⁹

Her bir bifosfonatın kendine özgü yapısı, kemik rezorpsiyonunun tedavisinde etkinliğini ve göreceli faydasını belirler. Bifosfonatların yapı-fonksiyon profili R1 ve R2 yan grupları tarafından belirlenir. R1 bir hidroksil grubu olduğunda kemiğe bağlanma artarken, R2 yan grubu hidroksiapatite bağlanma yeteneği de dahil olmak üzere antirezorptif gücü belirler. Bifosfonatlar hidroksiapatite farklı etkinliklerde bağlanma sergiler ve osteoklastlar içindeki etkileri, özellikle de FPS'nin inhibisyon derecesi bakımından farklılık gösterir. Bu farklılıklar bifosfonatların etki gücü, hastalığa özgü etkinlik ve etkinin başlama ve dengelenme hızında gözlemlenen bazı değişikliklerden sorumludur.²⁰ Bifosfonatların kemik rezorpsiyonunu önleyici etkilerinin göreceli güçleri, etidronatın gücünün 1.0 olarak ifade edildiği Tablo 1'de gösterilmiştir.²¹ Risedronat ve zoledronat, heterosiklik halka içindeki azot atomu nedeniyle çeşitli hayvan modellerinde en güçlü antirezorptif bifosfonatlardan ikisidir.²² Göreceli güçleri yüksek olan bifosfonatların klinik dozları daha düşüktür.^{15,21}

Bifosfonatların kandaki ortalama yarılanma ömürlerinin 30 dk-2 saat olduğu, iskeletsel yarılanma ömürlerinin ise 10 yılı bulabildiği bildirilmektedir.²³ Örneğin kadınlarda İV alendronat ve çocuklarda İV pamidronat ile yapılan çalışmalarda bifosfonatlar için 1-10 yıllık yarılanma ömürleri rapor edilmiştir.^{24,25} Bu ilaç sınıfının uzun süreli yarılanma ömrü nedeniyle antirezorptif etkileri tedavi kesilse bile devam etmektedir.²⁶

Tablo 1. Bifosfonatların göreceli güçleri²¹

Bifosfonat	Göreceli güç
Etidronat	1
Klodronat	10
Pamidronat	100
Alendronat	100-1000
İbandronat	1000-10,000
Risedronat	1000-10,000
Zoledronat	>10,000

b-Denosumab

Denosumab, solid tümörlerden kemik metastazı olan hastalarda iskeletle ilgili olayların önlenmesinde, rezeke edilemeyen dev hücreli kemik tümörü olan yetişkin ve iskelet olgunluğuna erişmiş bireylerin tedavisinde, cerrahi rezeksiyonun ciddi morbidite ile sonuçlanmasının muhtemel olduğu durumlarda ve bifosfonata dirençli malignite hiperkalsemisinin tedavisinde endike olan bir RANKL inhibitörüdür. Denosumab, osteoklastların hayatta kalması için kritik olan bir transmembran proteini olan RANKL'a bağlanır. Denosumab, RANKL'ın osteoklastların yüzeyindeki nükleer faktör kB (RANK) reseptör aktivatörünü aktive etmesini önler ve böylece kemik rezorpsiyonunu ve kemikten kalsiyum salınımını modüle eder.²⁷

Denosumabın, daha önce oral bifosfonat almış olan osteoporozlu postmenopozal kadınlarda kemik mineral yoğunluğunun artırılması ile kemik remodelinginin inhibisyonunda ve kemik metastazı olan kanser hastalarında iskeletle ilişkili olayların önlenmesinde zoledronattan daha etkili olduğu gösterilmiştir.²⁸⁻³¹

Denosumab kemikte birikmez ve kemik rezorpsiyonunun inhibisyonu üzerinde daha geçici bir etki gösterir.²⁸ Yarılanma ömrü yaklaşık 25-28 gün olarak bildirilmiştir.²¹ Denosumab, osteoklastların reseptör aracılı aktivasyonunu bloke eder ve kemik matrisine bağlanma afinitesi yoktur. Bu nedenle, bifosfonatların aksine, denosumabın antirezorptif etkileri ilacın kesilmesinden sonraki 6 ay içinde büyük ölçüde gelir.^{6,17}

II-Antianjiyojenik İlaçlar:

Tümör büyümesi ve metastazı neovaskülarizasyona bağlı olduğundan, anjiyogenez tedavi için önemli bir hedeftir. Bu yeni ilaçlar ileri evrelerdeki çeşitli kanserlerin tedavisinde kullanılmakta olup, gastrointestinal tümörler, renal hücreli karsinomlar, nöroendokrin tümörler ve diğer malignitelerin tedavisinde etkinlikleri göstermiştir.^{6,32}

Anjiyogenez inhibitörleri, çeşitli sinyal moleküllerine bağlanarak yeni kan damarlarının oluşumunu engeller ve böylece anjiyogenez-sinyal kaskadını bozar. Bununla birlikte makrofaj kemotaksisi ile osteoblast ve monosit/makrofaj hücrelerinin diferansiyasyonunu inhibe ederek immün sistemin lokal cevaplarına etki ederler.³³

Antianjiyojenik ilaçlar arasında VEBF-spesifik anti-korun (bevacizumab) kemoterapi ile birlikte kullanımı yer almaktadır. Ayrıca, hem endotel hücrelerinde hem de kanser hücrelerinde VEBF reseptörünü ve diğer kinazları bloke eden TKI'lerin bazı kanser türlerinde sağkalıma katkıda bulunduğu rapor edilmiştir.³⁴ TKI'lere örnek olarak sunitinib ve sorafenib verilebilir. Çeşitli kanserlerin tedavisinde kullanılan antianjiyojenik ilaçların osteonekroz oluşma riskini arttırdığını gösteren izole vaka raporları ve kohort çalışmaları vardır. Diğer kanser ilaç sınıfları da antianjiyojenik özellikler gösterebilmektedir. Rapamisinin memeli hedefi (mTOR) inhibitörü everolimus da antianjiyojenik özelliklere özelliklere sahiptir.³²

III-İmmunmodulatörler

Biyolojik immünomodulatörler, bir inflamatuvar mediyatöre seçici olarak bağlanmak üzere özel olarak tasarlanmış monoklonal antikordur. Crohn hastalığı, romatoid artrit, ülseratif kolit, ankilozan spondilit veya psoriatik artrit tedavisinde endike olan immünomodulatörlerin bazı kanserlerin tedavisinde etkili olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte literatürde infliximab, adalimumab ve rituximab gibi immünomodulatörlerin kullanımı ile ilişkili osteonekroz vakaları rapor edilmiştir.^{33,35-38}

Romozozumab, osteoporotik hastalarda kırıkların önlenmesi amacıyla kullanılan yeni bir monoklonal antikordur. Subkutan olarak uygulanan romozozumab, sklerostini inhibe ederek Wnt yolu üzerinden çalışır, bu da kemik oluşumunun artmasına ve kemik rezorpsiyonunun azalmasına neden olur.⁷

Everolimus ve temsirolimus, antianjiyojenik ve immünsüpresif özelliklere sahip mTOR inhibitörleridir. Öncelikli olarak nakil reddini önlemek için ve daha yüksek dozlarda meme ve böbrek kanserinin ileri evrelerinin, bazı nöroendokrin tümörlerin ve bazı lösemi türlerinin tedavisinde kullanılırlar. Everolimus veya temsirolimus ile ilişkili MRONJ vakalarının çoğu bu ilaçlarla birlikte eş zamanlı olarak bifosfonat, denosumab veya diğer antianjiyojenik ilaçları kullanan hastalarda bildirilmiştir. Bununla birlikte sadece everolimus ile tedavi edilen hastalarda da MRONJ vakaları tanımlanmıştır. Literatürde tanımlanan ve mTOR inhibitörleriyle ilişkili MRONJ vakaları, diğer ilaçlarla ilişkili olanlar ile benzer klinik özelliklere sahiptir.³³

Tablo 2. MRONJ ile ilişkili ilaçlar²¹

İlaç	Etki mekanizması	Yarılanma ömrü	Doz	Veriliş yolu	Endikasyon
Alendronat	FPS'nin* inhibisyonu	En az 10 yıl	Günlük 5-10 mg Haftalık 35-70 mg	Oral	Osteoporozun tedavisi ve önlenmesi
Risedronat	FPS'nin inhibisyonu	480-561 saat	Günlük 5 mg Haftalık 35 mg Aylık 150 mg	Oral	Osteoporozun tedavisi ve önlenmesi
İbandronat	FPS'nin inhibisyonu	İV: 5-25 saat Oral: 37-157 saat	Aylık 150 mg 3 ayda bir 3 mg	Oral İV	Osteoporozun tedavisi ve önlenmesi
Pamidronat	FPS'nin inhibisyonu	21-35 saat	3-4 haftada bir 60-90 mg	İV	İskeletle ilişkili olayların önlenmesi Maligniteye bağlı hiperkalsemi Paget hastalığı
Zoledronat	FPS'nin inhibisyonu	167 saat	Yıllık 5 mg 3-4 haftada bir 4 mg	İV	Osteoporoz İskeletle ilişkili olayların önlenmesi Maligniteye bağlı hiperkalsemi Paget hastalığı
Denosumab	RANKL inhibisyonu	25-28 gün	6 ayda bir 60 mg 3-4 haftada bir 120 mg	Subkutan	Osteoporoz İskeletle ilişkili olayların önlenmesi Maligniteye bağlı hiperkalsemi
Bevacizumab	Anjiyogenezin inhibisyonu	11-50 gün	2 haftada bir 5-10 mg 3 haftada bir 15 mg	İV	Metastatik kolorektal karsinom Glioblastoma Metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanseri Metastatik renal karsinom
Sunitinib	Tirozin kinaz inhibisyonu	40-60 saat	6 haftalık bir döngünün 4 haftası boyunca günde 50 mg	Oral	Gastrointestinal stromal tümörler Metastatik renal hücreli karsinom Nöroendokrin tümörler
Sorafenib	Tirozin kinaz inhibisyonu	25-48 saat	Günde iki kez 400 mg	Oral	Metastatik hepatik karsinom Metastatik renal hücreli karsinom
Everolimus	mTOR inhibisyonu	30 saat	Günde iki kez 0.75-1 mg Günlük 10 mg	Oral	Böbrek ve karaciğer nakli Hormon reseptörü pozitif meme kanseri Metastatik renal hücreli karsinom
Temsirolimus	mTOR inhibisyonu	17 saat	Haftalık 25 mg	İV	Metastatik renal hücreli karsinom
Kabozantinib	Tirozin kinaz inhibisyonu	55 saat	Günlük 40 mg	Oral	Metastatik medüller tiroid kanseri

*FPS: Farnesil pirofosfat sentaz

MRONJ ile İlişkili Risk Faktörleri

a-İlaçlarla ilişkili risk faktörleri

MRONJ gelişme olasılığını değerlendirilmesinde kritik faktör, hem tedavi başına doz hem de tedavinin başlangıcından itibaren verilen uygulama sayısı göz önünde bulundurularak hastanın bifosfonatlara veya denosumaba kümülatif maruziyetidir.²⁸ Bifosfonatların İV formları daha güçlü olduğundan, İV bifosfonat alan hastalarda oral bifosfonat alanlara göre daha fazla osteonekroz insidansı gözlenir. Zoledronatın etki gücü açısından en üstün bifosfonat olduğu belirtilmektedir.³⁹

İV bifosfonatların ve denosumabın onkolojik dozu, osteoporoz tedavisinde kullanılan doz şemalarıyla karşılaştırıldığında daha yüksek MRONJ riskiyle ilişkilidir. Sonuç olarak, malign hastalıklardan muzdarip hastalar MRONJ'dan daha sık etkilenmektedir.⁴⁰ Ayrıca, anjiyogenez inhibitörleri, TKI'ler, monoklonal antikolar, mTOR inhibitörleri ve immünsupresanlar da MRONJ gelişimi için olası risk faktörleri olarak bildirilmiştir.⁴¹ MRONJ ile ilişkili ilaçların etki mekanizmaları, yarılanma ömürleri, önerilen dozları, verilmiş yolları ve endikasyonları Tablo 2'de gösterilmiştir.²¹

b-Anatomik faktörler

MRONJ'un mandibulada (%75) görülme olasılığı maksillaya (%25) göre daha yüksektir ancak her iki çenede de (%4.5) görülebilmektedir.⁷ Protez kullanımı, zoledronata maruz kalan kanser hastaları arasında MRONJ için artmış risk ile ilişkilendirilmiştir.⁴² Vahtsevanos ve ark.⁴³ tarafından yapılan bir çalışmada, İV zoledronat, ibandronat veya pamidronat ile tedavi edilen 1621 kanser hastasından oluşan bir örnekleme, protez kullananlar arasında MRONJ riskinin iki kat arttığı rapor edilmiştir. Jeong ve ark.'nın⁴⁴ yaptığı bir çalışmada oral bifosfonat kullanan osteoporozlu hastalarda diş çekimi sonrası MRONJ insidansı araştırılmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre 651 çekilmiş dişte, 365 maksiller diş çekiminden üçünün (%0.82), 286 mandibular diş çekiminden 15'inin (%5.24) osteonekroz gelişimine neden olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bildirilmiştir.

c-Yaş ve cinsiyet

Yaş ve cinsiyet, MRONJ için risk faktörleri olarak değişkenlik göstermektedir. Kadın popülasyonunda MRONJ prevalansının daha yüksek olması, bu ajan-

ların reçete edildiği osteoporoz ve meme kanseri gibi hastalıkların bir yansıması olarak değerlendirilmektedir.⁷

Pediyatrik popülasyonda MRONJ oluşumunu tanımlayan çok sınırlı veri bulunmaktadır.^{6,7} Brown ve ark.⁴⁵ yaptıkları gözlemsel çalışmalarında, farklı metabolik kemik hastalıkları için İV bifosfonat tedavisi (ortalama tedavi süresi 6.5 yıl) almış 42 pediyatrik hastayı incelemiştir. İnvaziv dental tedavi gerçekleştirilen 11 hasta da dahil olmak üzere, hiçbir hastada osteonekroz gelişimi bildirilmemiştir.

d-Dental faktörler

Diş çekimi MRONJ için en sık bildirilen risk faktörüdür. MRONJ mandibulada maksillaya göre daha sık görülür. Mandibulanın kompakt yapısı ve vaskülaritenin maksillaya kıyasla daha az olması MRONJ vakalarının mandibulada daha fazla görülmesine neden olmaktadır. Mylohyoid çıkıntı, palatinal ve lingual yerleşimli toruslar, bıçak sırtı kremler ve kemik ekzositozları mukozanın ince olması nedeniyle travmaya açıktır ve osteonekroz için riskli anatomik alanlardır.^{41,46} Ayrıca kötü oral hijyen, periodontal hastalık, akut dental enfeksiyon, dental implant tedavisi (implant yerleştirilmesi, kemik ogmentasyonu, peri-implantitis ve dental implantın çıkarılması), periodontal cerrahi, diğer oral cerrahiler, endodontik tedavi, hareketli ve sabit dental protezler, uyumsuz protezlerin neden olduğu travma, kserostomi ve aşırı ısırma kuvveti MRONJ gelişimine neden olabilen dental risk faktörleri olarak tanımlanmıştır.⁴¹

Diş çekimini, çekimden sonra gelişen MRONJ'un nedeni olarak yorumlarken dikkatli olmak çok önemlidir. Diş çekimi, MRONJ'a bağlı olabilir. Diş ağrısı ve diğer enflamatuar semptomlar nekrotik kemiğin neden olduğu semptomları taklit edebilmektedir. Bu nedenle, nekrotik kemik varlığında ağrı, lokalize şişlik veya drenajın odontojenik kaynaklı olduğunun düşünülmesi yanlış bir teşhis olabilir.⁴⁷

e-Medikal faktörler

Malign tümörler için kemoterapi (multipl miyelom ve meme, prostat, akciğer, böbrek ve kolon kanserleri), kortikosteroid kullanımı, diyabet, tütün kullanımı ve kardiyovasküler hastalıklar (hipertansiyon, hiperlipidemi ve anjina) en sık bildirilen sistemik risk faktörleridir. İV bifosfonat veya yüksek doz denosumab alan

onkoloji hastaları MRONJ gelişimi açısından risk altındadır. Osteoporoz, romatoid artrit, Sjögren sendromu, sarkoidoz, hipokalsemi, hipoparatiroidizm, osteomalazi, D vitamini eksikliği, böbrek diyalizi, anemi, Paget kemik hastalığı, eritropoietin tedavisi, siklofosamid tedavisi, alkol kullanımı ve obezitenin de MRONJ gelişimi için sistemik risk faktörleri olduğu bildirilmiştir.⁴¹

f-Genetik faktörler

Tek nükleotid polimorfizmleri (SNP'ler; CYP2C8 ve SIRT1/HERC4) gibi genetik faktörlerin MRONJ için risk faktörü olabileceği bildirilmiştir, ancak yakın zamanda yayımlanan sistematik bir derlemede SNP'lerin MRONJ gelişimi ile ilişkili olmadığı sonucuna varılmıştır.⁴¹ Bugüne kadar yapılan çalışmalarda birçok gen, MRONJ'a yönelik artmış veya azalmış ilişki olasılığını göstermekle birlikte⁴⁸, MRONJ gelişme riski ile ilişkili bir gen henüz rapor edilmemiştir.³⁹

MRONJ'un Klinik Bulguları

Hastanın öyküsü ve klinik muayenesi MRONJ için en kritik tanı aracıdır. Kanser hastalarının tedavisinde, hastalık aktivitesi ve riskler doğrultusunda komplike antiresorptif ilaç programları uygulanmaktadır ve birçok hasta çoklu kemoterapi ilaçları gibi aldıkları ilaç türlerinden habersizdir. Bu kapsamda antiresorptif ve antianjiyojenik ilaçlara maruz kalma öyküsü MRONJ'un tanısında oldukça önemlidir.⁴⁹

MRONJ, baş ve boyun bölgesine metastaz veya radyasyon tedavisi öyküsü olmayan hastalarda, antiresorptif ilaçların tek başına ya da antianjiyojenik ve immünomodülatör ilaçlarla kullanımını takiben gelişir.¹ MRONJ tespit edilen hastalarda gözlenen en yaygın bulgu ve semptomlar arasında ağrı, pürülan sekresyon ile enfeksiyon, mukozal şişlik, eritem, dişlerde mobilite, parestezi, anestezi, kötü koku, iyileşmeyen bir çekim bölgesi veya uyumsuz bir protez ile ilişkili bir ülser yer almaktadır. MRONJ'un erken dönem belirtileri arasında nonspesifik sinüs ağrısı, odontalji ve nörosensoryel fonksiyonlarda değişiklikler gözlenir.⁵⁰ MRONJ'un şu anda kabul edilen tanımına göre, açıkta nekrotik kemik veya fistül yoluyla problemlenemeyen kemik varlığı büyük önem taşımaktadır. Bununla birlikte MRONJ hastalarında açıkta kalan kemik uzun süre asemptomatik kalabilir ve klinik özellikleri ancak çevre dokunun iltihaplanmasıyla ortaya çıkabilir.^{50,51}

MRONJ ile sıklıkla karıştırılabilen durumlar arasında osteoradyonekroz, kronik sklerozan osteomyelit, herpes zoster enfeksiyonuyla ilişkili osteonekrozis, lingual korteksin benign sekestrasyonu, nekrotizan ülseratif periodontitis, alveoler osteitis, sinüzit, periapikal patolojiler, atipik nevralljiler ve sarkom yer alır.^{17,28,52} Ayırıcı tanı açısından kritik noktalardan biri, MRONJ'un klinik tablosunun çene kemiği metastazları ile karıştırılabilesidir. Diğer bir unsur ise, osteonekroz ve metastazın bir arada görülebileceğinin bilinmesi gerekliliğidir. Bu noktada hasta anamnezi ve özellikle İV antiresorptif ve antianjiyojenik tedavinin sorgulanması oldukça önemlidir.^{17,52}

MRONJ'un Radyografik Bulguları

MRONJ'un radyografik bulguları spesifik olmamakla birlikte erken tanı için önemlidir. Radyografik değerlendirmede konvansiyonel radyografiler, bilgisayarlı tomografi (BT), konik ışınli bilgisayarlı tomografi (KİBT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve kemik sintigrafisinden faydalanılmaktadır.⁴⁹

Dekalsifikasyonun sınırlı olması nedeniyle konvansiyonel radyografiler hastalığın erken evrelerinde genellikle dikkat çekici değildir. Konvansiyonel görüntülemelerde lokalize veya yaygın osteosklerozun varlığı veya lamina duranın kalınlaşması, ileride oluşabilecek nekrotik kemiğe işaret edebilmektedir. Önceki çekim bölgesinde zayıf ossifikasyon da MRONJ'un erken bir radyografik bulgusu olabilmektedir.¹³

Ağız içi (periapikal ve bitewing) radyografilerin elde edilmesi kolaydır, ucuzdur ve radyasyon dozu miktarı düşüktür. MRONJ için önemli risk faktörleri olan çürük lezyonları, periodontal veya periapikal hastalık varlığı hakkında yararlı bilgiler sağlarlar. Elde edilen görüntüler yüksek çözünürlüklüdür ve lamina duranın kalınlaşması, alveolar kemiğin artmış trabeküler yoğunluğu ve periodontal ligament aralığının genişlemesi dahil olmak üzere MRONJ'un erken özelliklerini değerlendirmede faydalıdır.¹³

Panoramik radyografiler, her iki arkın yanı sıra maksiller sinüs, nazal kavite, mental foramen ve mandibular kanal gibi komşu anatomik yapıların değerlendirilmesini sağlar. Ağız içi ve panoramik radyografilerde MRONJ'un tipik radyografik bulguları artmış trabeküler yoğunluk, çekim soketlerinin tam iyileşmemesi, sekestr oluşumu, mandibular kanalda kalınlaşma veya sinüs tabanı kortikasyonunda kalınlaşma ve periosteal kemik reaksiyonudur.^{13,53}

BT ve KIBT, maksilla ve mandibulanın trabeküler ve kortikal yapısının değerlendirilmesinde, periost reaksiyonu, komşu vital yapıların devamlılığı ve sekester oluşumu gibi osteonekroz bulgularının erken aşamada belirlenmesine imkan verir.⁵³ MRONJ hastalarında BT bulguları arasında yaygın osteoskleroz, osteoliz alanları, kortikal erozyon, artmış periosteal kemik oluşumu ve sekestrasyon yer alır. Potansiyel fistül yolu oluşumu ve tamamlanmamış çekim soketi iyileşmesi de görülebilmektedir. Tipik olarak, bu radyografik değişiklikler klinik olarak ekspoze kemik alanlarının ötesine uzanır. MRONJ'un erken evrelerinde, artmış trabeküler yoğunluk panoramik radyografilerde tespit edilemeyebilir, ancak BT'de görülebilir.¹³

KIBT, fasiyal bölgenin kemik yapılarının değerlendirilmesinde BT'ye benzer avantajlar sunarken, önemli ölçüde daha az radyasyon sağlar. KIBT, özellikle küçük bir görüş alanı (FOV) kullanıldığında, periodontal ve periapikal patolojinin daha iyi tespit edilmesini sağlar.¹³ Osteonekrotik alanların KIBT görüntüleme bulguları BT ile benzerlik gösterir ve artmış kemik yoğunluğu, osteoliz, kortikal erozyonlar, sekestrasyon ve periosteal kemik reaksiyonunu içermektedir.⁴⁹

MRG kemik ödemi ve inflamasyonun tespitini sağlamakta olup, osteomyelitin erken akut fazının teşhisinde kullanılabilir. İlaç kullanan hastalarda, rutin beyin MRG değerlendirmelerinde mandibula ve maksilla özellikle T1 ağırlıklı sagittal görüntülerde değerlendirilebilmektedir.⁵⁴ Guggenber ve ark.⁵⁵ tarafından yapılan bir çalışmada MRONJ odaklarının T1 ağırlıklı görüntülerde azalmış sinyal, T2 ağırlıklı görüntülerde ise artan sinyal aktivitesine sahip olduğu bildirilmiştir. Bir diğer çalışmada MRONJ lezyonlarında erken MRG bulgusu, mandibula ve maksilladaki yağlı kemik iliğinin normal T1 hiperintensitesinin kaybolması olarak tespit edilmiştir. İlerlemiş vakalarda ise MRG bulgularının kemik yıkımı, yumuşak doku ödemi ve ödem artışı, inferior alveolar sinir kalınlaşması ve pterigoid kas şişliği olduğu bulgulanmıştır.⁵⁶

Kemik sintigrafisi çok hassas bir görüntüleme yöntemi olup, bifosfonat alan hastalarda subklinik osteonekrozu tespit etmek için bir tarama testi olarak kullanılabilir.⁵⁷ Teknesyum 99 taraması inflamasyonun belirlenmesinde oldukça faydalıdır. Bununla birlikte nükleer görüntüleme aktif hastalık

sürecinde düşük spesifiteye sahip olsa da preklirik hastalık sürecinde yardımcı bir görüntüleme yöntemi olarak kullanılabilir.⁴⁹

Evrelendirme

Bugüne kadar literatürde birçok farklı evrelendirme önerisi yayınlanmıştır.^{5,33} AAOMS'a göre oluşturulan MRONJ evrelendirmesi günümüzde en yaygın kullanılanıdır.⁵ AAOMS evrelendirme sistemi, rasyonel tedavi kılavuzlarının oluşturulmasını kolaylaştırmakta ve MRONJ hastalarının prognoz ve sonuçlarını değerlendirmek için veri toplanmasına rehberlik etmektedir.⁷

MRONJ için bir evrelendirme sistemi, 2009 AAOMS görüş belgesinde tanıtılmış ve daha sonra MRONJ'un klinik tablosunun tüm yönlerini daha doğru bir şekilde tanımlamak amacıyla 2014 görüş belgesinde üzerinde değişiklik yapılmıştır. Bu değişikliklerden bu yana, AAOMS evrelendirme sistemi, bu hastaları uygun şekilde sınıflandırmak için basit ve yararlı bir sistem olmaya devam etmekte olup; çeşitli profesyonel topluluklar ve araştırma kuruluşları tarafından kabul edilmiştir.⁷

AAOMS'un 2022 yılı görüş belgesinde MRONJ'a ait evrelendirme dört klinik evreyi içerir⁷:

Evre 0 (Ekspozite kemik bulunmayan varyant)^{6,7}

Bu hastalarda nekrotik kemiğe dair bir bulgu yoktur, ancak spesifik olmayan semptomlar veya klinik ve radyografik bulguların varlığı söz konusudur.

Semptomlar⁶

- Odontojenik bir neden ile açıklanamayan diş ağrısı
- Temporomandibular eklem bölgesine yayılabilen künt kemik ağrısı
- Maksiller sinüs duvarında inflamasyon ve kalınlaşma ile ilişkili olabilen sinüs ağrısı
- Değişmiş nörosensoryel fonksiyon

Klinik Bulgular⁷

- Dişlerde kronik periodontal hastalıkla açıklanamayan mobilite artışı
- İntraoral ya da ekstraoral şişlik

Radyografik Bulgular⁷

- Kronik periodontal hastalığa bağlı olmayan alveolar kemik kaybı veya rezorpsiyonu
- Trabeküler paternde sklerotik kemik değişiklikleri ve çekim soketlerinde yeni kemik olmaması
- Alveolar kemiği ve/veya çevresindeki bazal kemiği içeren osteoskleroz bölgeleri
- Periodontal ligamentin kalınlaşması/görünmez hale gelmesi (lamina duranın kalınlaşması, skleroz ve periodontal ligament boşluğunun boyutunun azalması)

Evre 1

Evre 1, asemptomatik olan, enfeksiyon ya da inflamasyon bulunmayan hastalarda ekspoze ve nekrotik kemik varlığı veya kemiğe sondalanan bir fistül olarak tanımlanır. Bu hastalarda, alveolar kemik bölgesinde lokalize olan ve evre 0 için belirtilen radyografik bulgular da gözlemlenebilir.^{6,7}

Evre 2

Evre 2, enfeksiyon/inflamasyon ile karakterize ekspoze ve nekrotik kemik ya da kemiğe sondalanabilen fistül varlığı olarak tanımlanır. Bu hastalar semptomatik olup, alveolar kemik bölgesine lokalize olan ve evre 0 için belirtilen radyografik bulgular da gözlemlenebilir.⁷

Evre 3

Evre 3, ekspoze ve nekrotik kemik veya kemiğe sondalanan fistül varlığına ek olarak aşağıdaki bulgulardan bir veya daha fazlasının gözlenmesi olarak tanımlanır.⁷

- Alveolar kemik bölgesinin ilerisine uzanan ekspoze nekrotik kemik (mandibulada inferior sınır ve ramus, maksillada maksiller sinüs ve zigoma)
- Patolojik kırık
- Ekstraoral fistül
- Oral antral/oral-nazal ilişki
- Mandibula alt sınırına veya sinüs tabanına kadar uzanan osteoliz

Tedavi Yönetimi

MRONJ'un önlenmesi

MRONJ risklerini azaltmak için önleyici tedbirlerin alınması zorunludur. Kemik travmasından kaçınmak ve mümkünse denosumab veya bifosfonat tedavisinden önce tüm dental enfeksiyonların önlenmesi ve tedavi edilmesi çok önemlidir. Bunu akılda tutarak, bir hastanın tedaviye başlamadan önce antirezorptif veya antianjiyojenik ilaçlardan fayda göreceği belirlenir belirlenmez uygun bir dental uzmanla konsültasyon ve radyografik değerlendirme yapılması zorunludur.⁵ Sistemik koşullar izin veriyorsa, diş sağlığı optimize edilene kadar antirezorptif tedavinin başlatılması ertelenmelidir.⁷ İki yılda bir yapılan klinik kontroller ile ağız ve diş sağlığının takibi süresiz olarak sürdürülmeli ve hastalara ağız hijyeni ve potansiyel MRONJ riski konusunda eğitim verilmelidir.⁵ 2022 yılı AAOMS görüş belgesi doğrultusunda MRONJ'un önlenmesi için gerekli stratejiler Tablo 3'de gösterilmiştir.⁷

Kanser hastalarında yüksek doz anti rezorptif tedaviler öncesinde restore edilemeyen ve/veya kötü prognozlu dişler çekilmelidir. Diğer gerekli elektif dentoalveolar cerrahiler de tamamlanmalıdır. Epitelial yara örtüsünün iyileşmesi tamamlandıktan sonra sistemik durum izin veriyorsa antirezorptif tedaviye başlanabilir. İnsanlarda epitelyal yara örtüsünün bütünlüğü 14 ila 21 gün içinde tamamlanır. Mukozada, özellikle mylohyoid çizgi ve maksiller veya mandibular torus çevresindeki alanlarda protez kaynaklı ülserlere ek olarak, tam protezlerin ve hareketli parsiyel protezlerin uyumu incelenmelidir. Protezlerin klinik olarak uygun olmadığına karar verildiğinde, antirezorptif tedaviye başlamadan önce yeniden astarlanmaları veya tamamen yenilenmeleri gereklidir. İdeal olarak, dental implantların yerleştirilmesi yüksek doz antirezorptif ajanların uygulanmasından önce tamamlanmalıdır, ancak acil olmayan cerrahi prosedürler gerekirse ertelenmelidir.⁴¹ Antirezorptif tedavi sırasında, herhangi bir dental enfeksiyonun teşhis edilmesi ve tedavisi sağlanmalıdır. Diş çekimi ancak dişin varlığı enfeksiyonun tedavisini engelliyorsa düşünülebilir. Halihazırda antirezorptif ilaç tedavisi gören hastalarda diş çekimi endikasyonu olup olmadığını belirlemek için, antirezorptif tedavinin türü, süresi ve planlanan prosedürle ilgili tüm parametreler dikkate alınarak risk düzeyi her hasta için

Tablo 3. MRONJ'un önlenmesi için gerekli stratejiler⁷

Tedavi öncesinde (Malign olmayan hastalık)	<ul style="list-style-type: none"> Hastayı uzun süreli antirezorptif tedavi ile ilişkili potansiyel riskler konusunda eğitin. Dental sağlığın optimizasyonu antirezorptif tedavi ile eş zamanlı olarak gerçekleştirilebilir.
Tedavi öncesinde (Malign hastalık)	<ul style="list-style-type: none"> Hastaları yüksek MRONJ riski ve düzenli dental bakımın önemi konusunda eğitin. Sistemik koşullar izin veriyorsa, antirezorptif tedaviye başlamadan önce dental sağlığın optimize edilmesi (restore edilemeyen veya kötü prognozlu dişlerin çekilmesi).
Antirezorptif tedavi sırasında (Malign olmayan hastalık)	<ul style="list-style-type: none"> Çoğu hastada ameliyat planında değişiklik yapılmaz. İlaç takvimi, tedavi süresi, komorbiditeler, diğer ilaçlar (özellikle kemoterapi, steroidler veya antianjiyojenikler), altta yatan enfeksiyon/inflamasyonun derecesi ve yapılacak cerrahinin kapsamı göz önünde bulundurulmalıdır. İlaç tatilleri tartışmalıdır. Kemik turnover markırları, MRONJ riskini değerlendirmek için yararlı bir araç değildir.
Antirezorptif tedavi sırasında/hedefe yönelik tedaviler (Malign hastalık)	<ul style="list-style-type: none"> Hastaları daha yüksek MRONJ riski konusunda eğitin. Hastayı düzenli dental bakımın önemi konusunda eğitin. Mümkünse dentoalveolar cerrahiden kaçının. Çekimlerden kaçınmak için kök retansiyonu tekniklerini düşünün. Dental implant yerleştirilmesi kontrendikedir. İlaç tatilleri tartışmalıdır.

ayrı ayrı tahmin edilmelidir.⁵ Konservatif tedaviye cevap alınamayan, diş çekimi ve invaziv dental işlemlerin gerekli olduğu durumlarda diş çekimi travmatik olarak gerçekleştirilmeli ve dokular primer olarak kapatılmalıdır. Çenelerin birden fazla bölgesinde invaziv dental işlemlerin gerekli olduğu durumlarda, tüm işlemler aynı seansta gerçekleştirilmemelidir. Önce bir bölgenin tedavisi gerçekleştirilmeli, sorunsuz iyileşme süreci gözlemlendikten sonra diğer işlemlere devam edilmelidir.²³

MRONJ'un önlenmesi için sigaranın bırakılması tavsiye edilmektedir. MRONJ gelişimi için risk faktörü olan kontrolsüz sistemik hastalıklar, antirezorptif tedaviye başlamadan önce mümkünse kontrol altında olmalıdır. Antirezorptif tedavinin başlangıç tarihi, diş hekimleri ile dental tedavi konusunda tam olarak iletişim kurulduktan sonra onkolog tarafından kararlaştırılmalıdır. Hem hekimler hem de diş hekimleri antirezorptif tedavilerin faydalarını ve MRONJ risklerini antirezorptif tedaviden önce hastalara açıklamalıdır. Bununla birlikte, kemik metastazının ilerlemesi ve iskeletle ilişkili olayları engellemek için tedaviye ihtiyaç duyulması nedeniyle yüksek doz antirezorptif tedavinin ertelenemediği durumlarda, dental eğitim,

muayene ve tedavilerle paralel olarak yüksek doz antirezorptif tedavi kabul edilebilir.⁴¹

Osteoporoz tedavisi için oral bifosfonat veya denosumab kullananlarda MRONJ insidansı, malign tümörü olan yüksek doz IV bifosfonat veya denosumab kullananlara kıyasla nispeten düşüktür. Oral bifosfonat ve subkutan denosumab kullanan osteoporoz hastalarında MRONJ için klinik hususlar, güçlü antirezorptif ajanlar alan kanser hastaları için temelde aynıdır. Özellikle diş hekimleri, oral bifosfonat kullanıcılarında uygulama süresi 3 veya 4 yılı aştığında MRONJ gelişme riskinin arttığı konusunda hastaları bilgilendirmelidir, çünkü osteoporoz için genellikle uzun süreli tedavi süreleri gereklidir.⁴¹ Bu süre, kronik kortikosteroid veya antianjiyojenik ilaçların kullanımı söz konusu olduğunda daha da kısalabilmektedir. Denosumab uygulama süresi ile MRONJ gelişme riski arasındaki ilişki ile ilgili sınırlı bilgi olmasına rağmen, aynı nokta osteoporoz için denosumab kullanıcılarına da belirtilmelidir.^{7,41}

Tedavi Yaklaşımı

a-Cerrahi olmayan tedaviler

Cerrahi olmayan tedaviler, özellikle önemli komorbiditelerin operatif tedaviyi engellediği durumlarda, tüm aşamalarda yararlı olabilmektedir. Ayrıca hastalığın stabilizasyonu veya erken evrelerde iyileşme ile sonuçlanabilmektedir. Cerrahi olmayan tedavi ağırlıklı olarak hasta eğitimi, hastanın rahatlatılması, ağrı kontrolü ve açıkta kalan nekrotik kemiğin sekestrasyonuna izin vermek için sekonder enfeksiyonun kontrolüne odaklanan medikal tedavileri içermektedir.⁷

MRONJ'un cerrahi olmayan tedavisi, topikal antimikrobiyal ağız gargaraları ve antibiyotiklerin uygulanmasını içerir. Bu amaçla %0.12 veya %0.2'lik konsantrasyonlarda kullanılan klorheksidin glukonat, enfeksiyona neden olan biyofilmler de dahil olmak üzere oral bakteri popülasyonunu azaltan etkili bir topikal bakteriyostatik-bakterisidal ajandır. Bununla birlikte oral antibiyotikler MRONJ'da enfeksiyonu tedavi etmek için kullanılan en önemli ajanlardır. MRONJ'la ilişkili enfeksiyonlar Actinobacteria, Bacteroides, Firmicutes ve Fusobacteria gibi organizmaları içeren polimikrobiyal bir yapıya sahip olduğundan, amoksisilin/klavulanik asit, ampisilin, metronidazol veya klindamisin gibi geniş spektrumlu antibiyotikler önerilmektedir. Oral antimikrobiyalere dirençli organizmaların varlığıyla karakterize MRONJ vakalarında, 6 haftaya kadar intravenöz antibiyotikler uygulanabilir.¹

Evre 1 hastalar, biyofilmi nekrotik kemik yüzeyinden uzaklaştırmak için klorheksidinle yara bakımı ve ağız hijyeninin iyileştirilmesi ile yönetilebilir. Hastalığın ilerlemediği ve hastanın yeterli yaşam kalitesine sahip olduğu durumlarda cerrahi endike olmayabilir. Evre 2 hastalarda lokal yara bakımı yetersiz kalabilir ve semptom kontrolü için antibiyotiklere ihtiyaç duyulabilir. Cerrahi olmayan tedaviye direnç gösteren veya yeterli hijyeni sağlayamayan hastalar cerrahi tedavilerden fayda görebilirler. Gelişmekte olan veya yerleşik kemik sekestralarının varlığında, tam sekestrektomiye olanak vermek için cerrahi tedavi endike olabilir. Açıkta kalan nekrotik kemiğin ekfoliasyonu genellikle hastalığın rezolüsyonu ile sonuçlanır. Bu nedenle, Evre 2 veya 3 aşamadaki zayıf cerrahi adayları olan hastalarda cerrahi olmayan tedaviler endike olabilmektedir.⁷

Hiperbarik oksijen veya ozon terapisi gibi yardımcı tedavilerin kullanımının MRONJ tedavisinde faydalı olduğuna dair çok az kanıt vardır. Geniş kapsamlı ve kontrollü klinik çalışmalar ile bu tedavilerin etkinliği henüz göstermemiştir. Bu nedenle, bu tedaviler şu anda MRONJ tedavisinde temel dayanak olarak önerilmemelidir.⁷

Kemik turnover kapasitesini tespit etmek için kullanılan biyobelirteçlerin hiçbiri klinik karar oluşturma sürecinde kullanılmak üzere onaylanmamıştır ve bu belirteçlerin MRONJ riskini tahmin etmede etkili araçlar olarak kabul edilebilmesi için sürekli araştırma ve ileriye dönük çalışmalar gerekmektedir.⁷

b-Cerrahi tedaviler

Cerrahi olmayan tedaviler MRONJ için bir tedavi seçeneği olmaya devam ederken, cerrahi tedavi hastalığın tüm evreleri için rapor edilen yüksek başarı oranları ile giderek daha uygun bir seçenek olarak bildirilmektedir. Bununla birlikte, MRONJ için cerrahi olmayan bir yaklaşımın benimsenmesi, her zaman açıkta kalan nekrotik kemiğin sekestrasyonu ve hastalığın rezolüsyonu ile sonuçlanmamaktadır. Bu nedenle, hastalığın ilerlemesini azaltmak amacıyla cerrahi müdahaleler bir tedavi seçeneği olarak hastaya sunulmalıdır.⁷

Cerrahi tedavi, MRONJ'un ileri evrelerinin yönetimi için gereklidir. AAOMS'un 2014 yılındaki güncellemesine⁶ göre cerrahi tedaviler Evre 2'den itibaren önerilmiş ve gerekliliği vurgulanmıştır. MRONJ için cerrahi tedaviler debridman, küretaj, sekestrektomi ve mikrovasküler rekonstrüksiyon ve rezeksiyonu içermektedir. Literatüre göre bazı farklılıklar olmakla birlikte, yumuşak dokunun debridmanı, kemiğin küretajı ve sekestrektomi konservatif cerrahi tedavi seçenekleri olup; nekrotik lezyonun mikrovasküler rekonstrüksiyon ile veya mikrovasküler rekonstrüksiyon olmaksızın majör veya total rezeksiyonu ise agresif cerrahi tedavi seçeneklerini oluşturmaktadır.⁵⁸

MRONJ'un cerrahi tedavisi, evreye özgü tedavi seçeneklerine yöneliktir. Evre 0 ve evre 1 hastalığı olan hastalarda genellikle cerrahi müdahale gerekmez, ancak medikal tedaviler gerçekleştirilir. Medikal tedavilerle semptomların kontrol altına alınmadığı durumlarda cerrahi tedavi önerilmektedir.⁵⁹

Evre 2 MRONJ'da genellikle fokal minimal semptomatik ekspozite kemikten, şiddetli ağrı ile karakterize yaygın kemik nekrozuna kadar değişen geniş bir klinik tablo görülür. Bu nedenle, bu hastalarda tek bir cerrahi tedavi yaklaşımı önermek zordur. Cerrahi tedavi kararı hastanın tıbbi durumuna, eşlik eden hastalıklarına, ağrı düzeyine, tedavi hedeflerine ve hastalığın boyutuna bağlıdır. Minimal ağrısı ve lokalize kemik ekspozunun gözlemlendiği hafif evre 2 hastalarda cerrahi müdahale gerekmeyebilir. Bu hastalar medikal tedaviyle stabil kalabilmektedir. Semptomatik evre 2 MRONJ hastaları için ise hepsi de farklı başarı oranlarına sahip bir dizi cerrahi tedavi yöntemi tanımlanmıştır.⁵⁹

Geniş maksillofasiyal tutulumu olan evre 3 MRONJ hastaları geniş lokal debridman veya nekrotik kemiğin segmental rezeksiyonundan fayda görebilmektedir. Evre 3 çene osteonekrozunun tedavisi için segmental rezeksiyon, %90'a varan başarı oranıyla genellikle olumlu sonuçlar göstermiştir. Evre 2 hastalıkta olduğu gibi, rezeke edilen sınırlarda osteomyelit varlığı tekrarlayan hastalık için bir belirleyicidir. Evre 2 MRONJ için özetlenen aynı tedavi prensipleri evre 3 hastalığı olan hastalar için de geçerlidir.⁵⁹

Cerrahi ve cerrahi olmayan tedaviler arasında tartışmalar olsa da, hastaların cerrahi tedavilerinden elde edilen sonuçlar, mukozal kapanmanın korunduğunu, hastaların yaşam kalitesinin arttığını ve MRONJ'un tüm evreleri için antirezortif tedavinin hızlı bir şekilde yeniden başlatıldığını göstermiştir. MRONJ'un cerrahi müdahalesi için ilaç tatillerinin yararı ise kanıtlanmamıştır.⁷

Hastalığın evresi ne olursa olsun, yumuşak doku iyileşmesini kolaylaştırmak için hareketli kemik sekestraları çıkarılmalıdır. Açıkta kalan nekrotik kemik içindeki semptomatik dişlerin çekilmesi düşünülmelidir. Keskin kemik spikülleri çıkarılmalı ve gerilimsiz primer kapanışa yardımcı olmak için çekim soketleri ve kemik kenarları keskin kenarlardan arındırılmalıdır. Rezeke edilen tüm kemik örneklerinde metastatik kanser riski nedeniyle (özellikle malign hastalık öyküsü olan hastalar için) kapsamlı bir histolojik analiz endikedir. Rezeke edilen tüm sert ve yumuşak dokular, ameliyat sonrası antibiyotik tedavisinin yönlendirilebilmesi amacıyla histopatolojik incelemenin yanı sıra kültür ve duyarlılık testleri için gönderilmelidir.^{7,59}

KAYNAKLAR

1. Boston B, Ipe D, Capitanescu B, Gresita A, Hamlet S, Love R, *et al.* Medication-related osteonecrosis of the jaw: A disease of significant importance for older patients. *J Am Geriatr Soc* 2023;71:2640-52.
2. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:1115-7.
3. Aghaloo TL, Felsenfeld AL, Tetradis S. Osteonecrosis of the jaw in a patient on Denosumab. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;68:959-63.
4. Taylor KH, Middlefell LS, Mizen KD. Osteonecrosis of the jaws induced by anti-RANK ligand therapy. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2010;48:221-3.
5. Kün-Darbois JD, Fauvel F. Medication-related osteonecrosis and osteoradionecrosis of the jaws: Update and current management. *Morphologie* 2021;105:170-87.
6. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, *et al.* American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2014;72:1938-56.
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;80:920-43.
8. Kuroshima S, Sasaki M, Sawase T. Medication-related osteonecrosis of the jaw: A literature review. *J Oral Biosci* 2019;61:99-104.
9. Khan AA, Rios LP, Sándor GK, Khan N, Peters E, Rahman MO, *et al.* Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in Ontario: a survey of oral and maxillofacial surgeons. *J Rheumatol* 2011;38:1396-402.
10. Yamazaki T, Yamori M, Ishizaki T, Asai K, Goto K, Takahashi K, *et al.* Increased incidence of osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in patients treated with bisphosphonates: a cohort study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2012;41:1397-403.
11. Migliorati CA, Woo SB, Hewson I, Barasch A, Elting LS, Spijkervet FK, *et al.* Bisphosphonate Osteonecrosis Section, Oral Care Study Group, Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC)/International Society of Oral Oncology (ISOO). A systematic review of bisphosphonate osteonecrosis (BON) in cancer. *Support Care Cancer* 2010;18:1099-106.
12. Guarnieri V, Miles D, Robert N, Diéras V, Glaspy J, Smith I, *et al.* Bevacizumab and osteonecrosis of the jaw: incidence and association with bisphosphonate therapy in three large prospective trials in advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010;122:181-8.
13. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O'Ryan F, *et al.* International Task Force on Osteonecrosis of the Jaw. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw:

- a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res* 2015;30:3-23.
14. Kuehn S, Scariot R, Elsalanty M. Medication-Related Osteonecrosis: Why the Jawbone? *Dent J (Basel)* 2023;11:109.
15. Endo Y, Kumamoto H, Nakamura M, Sugawara S, Takano-Yamamoto T, Sasaki K, *et al.* Underlying Mechanisms and Therapeutic Strategies for Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw (BRONJ). *Biol Pharm Bull* 2017;40:739-50.
16. Tanrıkol B, Mağat G. Bifosfonatlar ve Çenelerde Görülen Osteonekroz. *SABD* 2022;12:345-51.
17. Yazıcı T, Şentürk MF, Koçer G. İlaça Bağlı Olarak Çene Kemiklerinde Görülen Osteonekroz (Mronj): Derleme. *Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2017;8:50-7.
18. Fung PL, Nicoletti P, Shen Y, Porter S, Fedele S. Pharmacogenetics of Bisphosphonate-associated Osteonecrosis of the Jaw. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2015;27:537-46.
19. Rogers MJ, Crockett JC, Coxon FP, Mönkkönen J. Biochemical and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Bone* 2011;49:34-41.
20. Russell RGG. Determinants of structure–function relationships among bisphosphonates. *Bone* 2007; 40:S21-5.
21. Hamadeh IS, Ngwa BA, Gong Y. Drug induced osteonecrosis of the jaw. *Cancer Treat Rev* 2015;41:455-64.
22. Russell RG, Watts NB, Ebetino FH, Rogers MJ. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporos Int* 2008;19:733-59.
23. Tozoğlu S, Kaya GŞ: Çenelerde Görülen Bifosfonatlarla İlişkili Osteonekrozlar. *Türkiye Klinikleri J Oral Maxillofac Surg-Special Topics* 2016;2:131-42.
24. Khan SA, Kanis JA, Vasikaran S, Kline WF, Matuszewski BK, McCloskey EV, *et al.* Elimination and biochemical responses to intravenous alendronate in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1997;12:1700-7.
25. Papapoulos SE, Cremers SC. Prolonged bisphosphonate release after treatment in children. *N Engl J Med* 2007;356:1075-6.
26. Weinerman S, Usera GL. Antiresorptive Therapies for Osteoporosis. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2015;27:555-60.
27. Mehrotra B. Antiresorptive Therapies for the Treatment of Malignant Osteolytic Bone Disease. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2015;27:561-6.
28. 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.
29. Hopkins RB, Goeree R, Pullenayegum E, Adachi JD, Papaioannou A, Xie F, *et al.* The relative efficacy of nine osteoporosis medications for reducing the rate of fractures in postmenopausal women. *BMC Musculoskelet Disord* 2011;12:209.
30. Lipton A, Fizazi K, Stopeck AT, Henry DH, Brown JE, Yardley DA, *et al.* Superiority of denosumab to zoledronic acid for prevention of skeletal-related events: a combined analysis of 3 pivotal, randomised, phase 3 trials. *Eur J Cancer* 2012;48:3082-92.
31. Miller PD, Pannacciulli N, Brown JP, Czerwinski E, Nedergaard BS, Bolognese MA, *et al.* Denosumab or Zoledronic Acid in Postmenopausal Women With Osteoporosis Previously Treated With Oral Bisphosphonates. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:3163-70.
32. Fantasia JE. The Role of Antiangiogenic Therapy in the Development of Osteonecrosis of the Jaw. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2015;27:547-53.
33. Eguia A, Bagán-Debón L, Cardona F. Review and update on drugs related to the development of osteonecrosis of the jaw. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2020;25:e71-e83.
34. Jain RK, Duda DG, Clark JW, Loeffler JS. Lessons from phase III clinical trials on anti-VEGF therapy for cancer. *Nat Clin Pract Oncol* 2006;3:24-40.
35. Cassoni A, Romeo U, Terenzi V, Della Monaca M, Rajabtorik Zadeh O, Raponi I, *et al.* Adalimumab: Another Medication Related to Osteonecrosis of the Jaws? *Case Rep Dent* 2016;2016:2856926.
36. Preidl RH, Ebker T, Raithe M, Wehrhan F, Neukam FW, Stockmann P. Osteonecrosis of the jaw in a Crohn's disease patient following a course of Bisphosphonate and Adalimumab therapy: a case report. *BMC Gastroenterol* 2014;14:6.
37. Keribin P, Guerrot D, Jardin F, Moizan H. Osteonecrosis of the Jaw in a Patient Presenting With Post-Transplantation Lymphoproliferative Disorder Treated With Rituximab: A Case Report. *J Oral Maxillofac Surg* 2017;75:2599-605.
38. Allegra A, Oteri G, Alonci A, Bacci F, Penna G, Minardi V, *et al.* Association of osteonecrosis of the jaws and POEMS syndrome in a patient assuming rituximab. *J Craniomaxillofac Surg* 2014;42:279-82.
39. 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.
40. Otto S, Aljohani S, Fliefel R, Ecke S, Ristow O, Burian E, *et al.* Infection as an Important Factor in Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ). *Medicina (Kaunas)* 2021;57:463.
41. 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.

42. Kyrgidis A, Vahtsevanos K, Koloutsos G, Andreadis C, Boukovinas I, Teleioudis Z, *et al.* Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a case-control study of risk factors in breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2008;26:4634-8.
43. Vahtsevanos K, Kyrgidis A, Verrou E, Katodritou E, Triaridis S, Andreadis CG, *et al.* Longitudinal cohort study of risk factors in cancer patients of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Clin Oncol* 2009;27:5356-62.
44. Jeong HG, Hwang JJ, Lee JH, Kim YH, Na JY, Han SS. Risk factors of osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in osteoporotic patients on oral bisphosphonates. *Imaging Sci Dent* 2017;47:45-50.
45. Brown JJ, Ramalingam L, Zacharin MR. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: does it occur in children? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;68:863-7.
46. Bozdemir E, Sırlı Yılmaztürk S. İlaç kullanımına bağlı çene kemiklerinin osteonekrozunun ortaya çıkmasında rol oynayan risk faktörleri ve klinik, radyografik özellikleri. *Dent & Med J-R* 2020;2:95-110.
47. Dodson TB. The Frequency of Medication-related Osteonecrosis of the Jaw and its Associated Risk Factors. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2015;27:509-16.
48. Sandro Pereira da Silva J, Pullano E, Raje NS, Troulis MJ, August M. Genetic predisposition for medication-related osteonecrosis of the jaws: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2019;48:1289-99.
49. Uysal S. Bifosfonat Tedavisinin Klinik ve Radyolojik Bulguları. Dural S, editör. *Radyoterapi ve Kemoterapi Uygulanan Hastalarda Dental Yaklaşımlar*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2019.p.31-9.
50. Anastasilakis AD, Pepe J, Napoli N, Palermo A, Magopoulos C, Khan AA, *et al.* Osteonecrosis of the Jaw and Antiresorptive Agents in Benign and Malignant Diseases: A Critical Review Organized by the ECTS. *J Clin Endocrinol Metab* 2022;107:1441-60.
51. Migliorati CA. Oral Complications in Cancer Patients- Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ). *Front Oral Health* 2022;3:866871.
52. Düzenli ZB, Şimşek HO, Gürsoytrak B. İlaça Bağlı Olarak Çene Kemiklerinde Görülen Osteonekroz (MRONJ). *Journal of Innovative Approaches in Medicine* 2021;2:38-47.
53. Kayıpmaz AE, Altıparmak N. İlaç kullanımının maksillofasiyal kemik yapısına etkileri. Kayıpmaz S, editör. *Maksillofasiyal Kemik Doku Diagnostiği*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021.p.94-102.
54. Eşer G, Duman ŞB, Başaran M, Aşantoğrul F: Manyetik Rezonans Görüntüleme ve Diş Hekimliği. *BSJ Health Sci* 2022;5:130-7.
55. Guggenberger R, Fischer DR, Metzler P, Andreisek G, Nanz D, Jacobsen C, *et al.* Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: comparison of disease extent on contrast-enhanced MR imaging, [18F] fluoride PET/CT, and conebeam CT imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013;34:1242-7.
56. Krishnan A, Arslanoglu A, Yıldırım N, Silbergleit R, Aygun N. Imaging findings of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw with emphasis on early magnetic resonance imaging findings. *J Comput Assist Tomogr* 2009;33:298-304.
57. Chiandussi S, Biasotto M, Dore F, Cavalli F, Cova MA, Di Lenarda R. Clinical and diagnostic imaging of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Dentomaxillofac Radiol* 2006;35:236-43.
58. On SW, Cho SW, Byun SH, Yang BE. Various Therapeutic Methods for the Treatment of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ) and Their Limitations: A Narrative Review on New Molecular and Cellular Therapeutic Approaches. *Antioxidants (Basel)* 2021;10:680.
59. Williams WB, O'Ryan F. Management of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2015;27:517-25.