



Çenelerin İlaça Bağlı Osteonekrozu ve Güncel Tedavi Yaklaşımları **Medication Related Osteonecrosis of Jaws and Current Treatment Modalities**

Aras Erdil¹, Emrah Soylu², Ahmet Altan¹, Nihat Akbulut¹

¹Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahi Anabilim Dalı, Tokat, Turkey

²Erciyes Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahi Anabilim Dalı, Kayseri, Turkey

ABSTRACT

Medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ), resulting from maxillofacial surgical procedures applied during or after bisphosphonate, antiresorptive and antiangiogenic treatments is a recently defined disease and its etiopathogenesis is still unexplained. There are debates on the treatment approaches of the disease, and the commission established by the American Association for Maxillofacial Surgery publishes guidelines on the definition, staging and treatment procedures of the disease. Nowadays, surgical and conservative treatment methods are used depending on the impact level of bone and soft tissues. It is of utmost importance to prevent the occurrence of this disease in patients, who are referred to oral and maxillofacial surgeons, informed about this disease and from the most recent guideline in 2014 motivated about preventive methods. In this review, the articles published in the literature about the applied treatments the guideline in until 2018 were compiled.

Keywords: Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw, osteonecrosis, alendronate, angiogenesis inhibitors, denosumab

ÖZET

Çenelerin ilaca bağlı osteonekrozu (MRONJ); antirezorptif, antianjiyogenik ve bisfosfonat tedavileri esnasında veya sonrasında uygulanan maksillofasyal cerrahi işlemler ile ortaya çıkan; yeni tanımlanan ve halen etyopatogenezi tam anlaşılammış bir hastalıktır. Amerikan Maksillofasyal Cerrahlar Birliği'nin oluşturduğu komisyon tarafından hastalığın tanımı, evrelendirilmesi ve tedavi yaklaşımları konusunda çalışmalar değerlendirilmekte ve bu konularda görüş bildiren kılavuzlar yayınlanmakta olup; hastalığın tedavi yaklaşımları konusunda henüz tartışmalar devam etmektedir. Kemik ve yumuşak dokuların etkilenme düzeyine bağlı olarak, hastalığın tedavisinde konservatif ve cerrahi yöntemler kullanılmaktadır. Hastalığın oluşumunun önlenmesi için ağız, diş ve çene cerrahlarına başvuran hastaların bu hastalık hakkında bilgilendirilmesi ve koruyucu yöntemler hakkında motive edilmeleri büyük önem taşımaktadır. Bu derlemede, en son yayınlanan 2014 yılındaki kılavuz sonrasında 2018 yılına kadar literatürde bildirilen ve uygulanmış tedavileri konu alan makaleler derlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Çenenin bisfosfonat ilişkili osteonekrozu, osteonekroz, alendronat, anjiyogeniz inhibitörleri, denosumab

I. Giriş

Çenelerin Bisfosfonatlara Bağlı Osteonekrozu (BRONJ) hastalığı, ilk defa 2003 yılında Robert E. Marx tarafından yayınlanan vaka serileri ile gündeme gelmiş ve bu tarihten itibaren de literatürde yer almaya başlamıştır. Etiyolojisi ise halen kesin olarak belli olmayan bu hastalığın tedavileri konusunda görüş birliği henüz sağlanamamıştır. Hastalık hakkında yapılan çalışmalar sonucunda; Amerikan Oral ve Maksillofasyal Cerrahlar Derneği (AAOMS) tarafından 2007, 2009, 2014 yıllarında görüş bildiren makaleler yayınlanmıştır. Bu yayınlar neticesinde; hastalığın tanımlanması ve evrelendirilmesi konusunda güncellemeler yapılmıştır^{1,2}.

Bu sayede 2014 yılındaki görüş makalesine göre önceleri "Çenelerin Bisfosfonata Bağlı Osteonekrozu (BRONJ)" olarak isimlendirilen hastalığın, antirezorptif (denosumab) ve antianjiyogenik tedaviler ile de görülmeye başlanması üzerine isminin değiştirilerek "Çenelerin İlaça Bağlı Osteonekrozu (MRONJ)" olarak isimlendirilmesi uygun bulunmuştur.



Yaptığımız kaynak taraması sonucunda, hastalık hakkında yapılan son güncellenmenin 2014 yılında olmasından ötürü, 2014 - 2018 yılları arasında literatürde hastalığın tedavisine yönelik yapılan çalışmalar incelenmiş ve kabul edilebilir, etkili bir tedavi seçeneği araştırılmıştır.

Hastalığa sebep olan ilaç tedavilerine baktığımızda karşımıza; antirezortif, antianjiyogenik ve bisfosfonat tedavileri olmak üzere üç grup çıkmaktadır.

1. Bisfosfonat Grubu İlaçlar

İlk olarak 1880'li yıllarda sentezlenmiş olan farmakolojik ajanlardır. Kemik ve kalsiyum metabolizmasında bozuklukların teşhis ve tedavisi amacı ile son 40 yılda geliştirilmiş ve kullanıma girmişlerdir. H. Fleisch'in 1960'larda yaptığı çalışma, tıpta bisfosfonatların hızlı gelişimi için kaynak oluşturmuştur³.

Bisfosfonatların tıp alanında kullanımları ile ilgili ilk çalışma ise 1969 yılında yayınlanmıştır. Bu yayında; 16 aylık miyozitis ossifikans progresiva hastası bir bebekte etidronate kullanılarak ekstraosseöz kalsifikasyonların başarı ile tedavi edildiği gösterilmiştir⁴.

Geçtiğimiz 30 yıl içerisinde daha güçlü yeni bisfosfonatlar geliştirilmiştir. Tıp alanında; ortopedi, cerrahi, hematoloji ve onkoloji alanlarında kullanılmaktadırlar. Bisfosfonatlar, postmenopozal osteoporozun tedavisinde ilk seçenektirler. Son zamanlarda adjuvan kemoterapi içerisinde kullanılarak kemik metastazlarının engellenmesi, kemik ağrılarının hafifletilmesi ve kemik iliğinde immün ve stromal sistemlerin modülasyonu amacı ile de kullanılmaktadırlar⁵.

Düzensiz ve hiperaktif osteoklastlar, kemik yıkımı gözlenen hastalıkların % 90'ından fazlasında rol oynayan etkenlerdir⁵. Aşırı osteoklastik aktivitenin etken olduğu osteopatiler, bisfosfonatlar ile ve son zamanlarda da denosumab ile tedavi edilmektedir.

Vücuda alınmalarını takiben direk olarak osteoklastlar, osteoblast, osteositler ve immün sistem üzerinde etkili olurlar. Ayrıca antianjiyogenik ve tümör hücreleri üzerine de etkileri vardır.

2. Antianjiyogenik Tedaviler

Önceden yapılmış olan çalışmalarla tümörlerin uygun kan akımı olmadan 2 mm.'den fazla büyüyemeyeceği ortaya koyulduğundan; kanser hastalarında anjiyogenezi engelleyerek hastalığın durdurulması hipotezi ile ortaya çıkmış tedavi yöntemleridir⁶.

Ancak 2009 yılında Brunello ve ark. renal hücreli karsinoma tedavisi için bisfosfonatlarla beraber bir tirozin kinaz inhibitörü 'sunitinib' kullanan bir hastada osteonekroz gelişimi bildirmişlerdir. Bu vakada; hastaya sunitinibin bırakılması ile osteonekroz şiddetinin azaldığı, ilacın yeniden başlanması ile hastalığın kötüleştiği gözlenmiştir. Dolayısıyla araştırmacılar, 'sunitinibin osteonekrotik matrikste bulunan aminobisfosfonatların kemik remodelasyonunu baskılayıcı etkilerini arttırdığını, mukoza iyileşmesini antagoneze ettiğini ve tedavi süresince enfeksiyona yatkınlık oluşturduğunu' iddia etmişlerdir⁷.

3. Antirezortif (Denosumab) Tedavisi

Denosumab, insan monoklonal antikorudur. Osteoporoz, tedavi kaynaklı kemik kaybı, kemik metastazı ve kemiğin dev hücreli tümörlerinin tedavisinde kullanılmaktadır^{8,9}.

Denosumab, Reseptör Aktivatör Nükleer Kappa B Ligandı (RANKL) inhibitörüdür ve osteoklastların gelişimini bu yolla engelleyerek tedavide yer almaktadır⁸.

Bisfosfonatlara kıyasla üstün özellikleri olmasına rağmen; 2010 yılından itibaren literatürde denosumab kullanımına ilişkin osteonekroz görüldüğünü bildiren raporlar yer almaya başlamıştır¹⁰.

4. MRONJ Tanımı

Ruggerio, 2001 yılında intravenöz bisfosfonat tedavisi sonrası çene kemiklerinde eksoz görülen vakaları Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi'ne (FDA) bildirmiştir. Avasküler nekroz olarak tanımlanan ve esas olarak nitrojen içeren bisfosfonatlarla intravenöz tedavi sonrası bildirilen ilk bilimsel yayınlar 2003 yılında ortaya

çıkıştır. Bu yayınlardan birinin başlığının 'büyüyen bir salgın' olması dikkat çekicidir. 2004 yılında bir oral ve maksillofasyal cerrahi bölümünün yayınladığı 63 adet vakadan oluşan 'çene kemiklerinin osteonekrozu' konulu vaka dizisi ise bu başlığın ne kadar haklı olduğunu göstermektedir¹¹. Bu yan etki özellikle nitrojen içeren bisfosfonatlarla ilişkilendirilmiş ve çenelerin bisfosfonat ilişkili osteonekrozu (BRONJ) olarak isimlendirilmiştir. Tanımlandığı günden itibaren klinik önemi gittikçe artmaktadır^{1,11,13}.

Denosumab, kullanıma girdikten sonra antirezorptif tedavide bir alternatif olarak görülmüş; ancak maksillofasyal bölgede benzer sorunlar yine yaşanmıştır^{14,15}. Geçtiğimiz yıllarda da bildirilen vaka sayısında artış yaşanmıştır.

MRONJ riski açısından karşılaştırıldıklarında ise; onkolojik şartlarda kullanılan denosumab tedavisi ile intravenöz uygulanan nitrojen içeren bisfosfonat tedavilerinin riskleri mukayese edilebilir seviyededir^{16,18}.

Osteoporöz ve metastatik kemik hastalıkları gibi vakalarda gittikçe daha fazla kullanıldığı için denosumaba bağlı çenelerin osteonekrozları, yakın gelecekte büyüyen bir sorun haline gelecektir. Çenelerin osteonekrozu bisfosfonatlar haricinde denosumab ve antianjiyogenik ilaçlarda da görülmeye başlandığından hastalığın adı 2014 yılında çenelerin ilaca bağlı osteonekrozu (MRONJ) olarak değiştirilmiştir².

Çenelerin ilaca bağlı osteonekrozu (MRONJ) teşhisi için Amerikan Oral ve Maksillofasyal Cerrahlar Derneği (AAOMS) tarafından kurulan özel komiteye göre şu kriterler değerlendirilmelidir^{2,19}.

- Sekiz haftadan uzun süredir maksillofasyal bölgede var olan açığa çıkmış kemik yüzeyi. (veya intraoral/ekstraoral bir fistül yoluyla sondlanabilen)
- Geçmişte veya halen antirezorptif (bisfosfonat veya denosumab) veya antianjiyogenik tedavi görmek.
- Çeneler bölgesine radyoterapi veya metastatik hastalık öyküsü olmaması.

Kriterler gözden geçirildiğinde; AAOMS'un, 2009-2014 yılları içerisinde sadece hastalığın adında değil tanım ve teşhis kriterlerinde de güncelleme yaptığı görülmektedir. Bu farkı daha net görebilmek için Tablo 1'de kıyas oluşturulmuştur.

Tablo 1. Çenelerin Bisfosfonat ile İlişkili Osteonekrozu ve Çenelerin İlaça Bağlı Osteonekrozu Tanımlarının (2009-2014) Karşılaştırması²¹

BRONJ** Tanımı (AAOMS* 2009)	MRONJ*** Tanımı (AAOMS* 2014)
Geçmişte veya mevcut bisfosfonat tedavisi	Geçmişte veya mevcut antirezorptif veya antianjiyogenik tedavi
Maksillofasyal bölgede 8 haftadan daha uzun süredir açığa çıkmış kemik yüzeyi	Maksillofasyal bölgede 8 haftadan uzun süredir var olan açığa çıkmış veya intraoral/ekstraoral bir fistül yoluyla sondlanabilen kemik yüzeyi
Çeneler bölgesine radyoterapi uygulanmamış olması	Çeneler bölgesine radyoterapi uygulanmamış olması veya çenelere bariz metastatik hastalık öyküsü olmaması

* AAOMS: American Association Of Oral and Maxillofacial Surgeons, Amerikan Oral ve Maksillofasyal Cerrahlar Derneği

** BRONJ: Bisphosphonate Related Osteonecrosis Of Jaws, Çenelerin Bisfosfonata Bağlı Osteonekrozu

*** MRONJ: Medication Related Osteonecrosis Of Jaws, Çenelerin İlaça Bağlı Osteonekrozu

5. MRONJ Görülen Hastalıklar, Oral ve İntravenöz Uygulanan Bisfosfonatlarla MRONJ Görülme Sıklığı

MRONJ vakalarının büyük çoğunluğunda göğüs kanseri (%0,6-%6,2), prostat kanseri (%18,6'ya kadar) ve multipl myelom (%1,7-%15) gibi altta yatan bir malign rahatsızlıktan ötürü görülen bisfosfonat veya denosumab tedavisi yer almaktadır²⁰. Ayrıca seçilen hasta grubuna bağlı olarak, intravenöz veya oral yolla verilen bisfosfonat grubu ilaçlar kullanan osteoporöz hastalarında da MRONJ vakaları görülebilmektedir(%0-%0,21)².

Bahsedilen hastalıkların sonucunda çoğu MRONJ hastasında kemik metastazı (%77,3) veya kemik haricinde organlara metastaz gibi komorbiditeler vardır. Bu nedenle bu hastalar kemoterapi görmüş/görmekte (%72,7) veya steroidler, antianjiyogenik ilaçlar gibi eş tedaviler görmektedir. Bu durumların haricinde çoğu vakada diabetes ve vasküler hastalıklar da görülmektedir. Bütün bu durumlar hastalığın komplikasyonu olabilir ve tedavi değişikliklerine yol açabilirler²¹.

Bisfosfonatların uygulama yöntemlerine ve kullanım sürelerine göre MRONJ gelişim riski açısından farklılıklar oluşmaktadır. Oral bisfosfonat kullanımı ile ortaya çıkan MRONJ insidansının düşük oluşu; oral ve intravenöz yollardan uygulanan ilaçların farklı farmakolojik etkilerine bağlıdır. Oral bisfosfonatların gastrointestinal yoldan düşük absorpsiyon oranı (<0%1) varken; intravenöz yoldan uygulanan bisfosfonatlar %50'den daha büyük oranda kemiğe ulaşabilmektedir. Ayrıca kanser tedavilerinde kullanılan bisfosfonatlar, osteoporöz hastalığında kullanılan dozlardan 12 kat daha yüksek dozlarda kullanılır^{22,23}.

Amerikan Diş Hekimleri Birliği'nin bir çalışmasında oral alendronat tedavisi sonrası MRONJ gelişme insidansı yıllık 100.000 hastada 0,7 vaka olarak bildirilmiştir²⁴. Avustralya'da toplum bazlı yapılan bir çalışmada haftalık dozlarda oral yoldan alendronat kullanan hastalar arasında MRONJ gelişen vaka oranının %0,01-0,04 seviyesinde olduğu bulunmuştur²⁵. Yine son zamanlarda yapılan epidemiyolojik bir araştırmada oral bisfosfonat kullanımı sonrası MRONJ prevalansının %0,1 olduğu bulunmuştur²⁶. Filleul ve ark. tarafından yapılan 2003-2009 yılları arasında içeren literatür değerlendirme çalışmasına göre ise toplam MRONJ vakalarının %15,3'ü oral bisfosfonat kullanımı ile ilişkilidir²⁷. AAOMS'un 2009 yılında görüş bildirdiği makalesine göre MRONJ oluşum riski 3 yıllık oral bisfosfonat kullanımı sonrası artmaktadır²⁸. Japonya'da ulusal çapta gerçekleştirilen bir çalışmada MRONJ gelişimi için ortalama 33.2 ay süreyle oral bisfosfonat kullanılması gerektiği; intravenöz bisfosfonatların ise ortalama 23.6 ay süre ile kullanılması ile lezyonların görülebileceği rapor edilmiştir²⁹. Fleisher ve ark. ise yaptıkları çalışmada intravenöz bisfosfonatlar için bu süreyi ortalama 3 yıl, oral bisfosfonatlar için ise ortalama 5 yıl olarak tespit etmiştir³⁰. Bu konuda yapılan diğer çalışmalarda da oral yoldan alınan bisfosfonat tedavisi ile MRONJ gelişimi için ortalama 48.8 ay³¹, 57.8 ay³², 66.5 ay³³, 52.8 ay³⁴ gibi süreler rapor edilmiştir. Barasch ve ark. ise hem kanser hem de osteoporöz hastaları için MRONJ riskinin 2 yıllık tedavi süresinden sonra başladığını iddia etmiştir³⁵. İntravenöz bisfosfonat kullanımının MRONJ oluşumu üzerine etkilerine bakıldığında ise Dimopoulos ve ark. intravenöz zolendronik asit kullanan multipl myelom hastalarında MRONJ oluşum oranının 1 yıllık tedavi süresinde %1 olduğunu; bu oranın 4 yıllık tedavi sonrasında ise %13'e yükseldiğini bildirmişlerdir³⁶. Başka bir çalışmada ise çeşitli kanser türlerinin tedavisinde intravenöz bisfosfonat kullanımı neticesinde ilk yılda MRONJ gelişme riskinin %1 olduğu, 3 yıllık tedavi sonucunda ise bu oranın %20'ye yükseldiği bildirilmiştir³⁷.

Sonuçta bisfosfonatların uygulama yolları, kullanım süreleri ve tedavi süresi boyunca alınan toplam doz MRONJ gelişimi açısından önemli risk faktörleridir.

6. MRONJ'un Klinik Özellikleri

Açığa çıkmış kemik (vakaların %93,9'una varan oranda) hastalığın ayırıcı özelliğidir. Açığa çıkmış kemiğin miktarı; küçük kemik kenarları şekline görülebileceği gibi, bir diş soketi veya çenenin bir kadranını içerecek şekilde büyük lezyonlar halinde olabilir. Ancak açığa çıkan kemiğin genişliği, hastalığın şiddeti veya nekrozun büyüklüğü ile orantılı olmamaktadır²¹.

MRONJ'da yumuşak doku şişliği, süpürasyon ve intraoral/ekstraoral direne olan fistül yolları gibi enfeksiyon belirtileri sıklıkla görülür; hatta lokal apseler de oluşabilir. Nekrotik dokuda bir süperenfeksiyon gelişirse hastada ciddi ağrı meydana gelebilir. Ancak ağrı her vakada görülmeyebilir ve hatta hastaların çoğunda ağrı gözlenmemektedir. Ciddi vakalarda lokal enfeksiyonlar baş ve boyun derin boşluklarında apse haline gelerek yaşamı tehdit eden boyutlara ulaşabilir. MRONJ nedeni ile beyne yayılım gösteren apse oluşumları da literatürde rapor edilmiştir. Çok nadir durumlarda sistemik septik enfeksiyonlar meydana gelebilir³⁸⁻⁴⁰.

Vincent veya hissiz çene ucu belirtisi, mandibulada nadir olarak görülmesine rağmen tipik bir özellik olarak, MRONJ'a bağlı inferior alveolar sinir tutulumu sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu belirtinin, hastalığın erken evrelerinde görülebilmesi; hatta hastayı başvurmaya iten sebep olabilmemesinin yanında, hastalığın ileri evrelerinde de ortaya çıkabilmesi ilginçtir. Etkilenen bölgedeki lokal enflamatuvar sürece bağlı olarak mandibulada oluşan sekestrasyon veya patolojik kırıklar; alt dudak, çene ucu, dişeti ve dişlerin hissizliğine sebep olan bu belirtiyi ortaya çıkarabilir. Inferior alveolar sinir tutulumu, metastatik bir durumdan da kaynaklanabileceği için patolojik inceleme özellikle önerilmektedir^{41,42}.

Mandibulada görülen aşırı osteonekroz sebebiyle meydana gelebilecek patolojik kırıklar ciddi fonksiyonel ve terapötik problemlere sebep olur. kemiğin yapısal olarak zayıflamasından ötürü veya nekrotik kemiğin geniş rezeksiyonlar ile çıkarılması nedeni ile ortaya çıkabilir. MRONJ vakalarında kırık görülme sıklığı %2,9-3,8 arasındadır ve AAOMS'a göre varlığında hastalığın evre 3 olarak değerlendirilmesine neden olur. Bu patolojik kırıkların tedavisi kısmen güçtür ve tartışmalıdır²¹.

Bisfosfonat tedavisi ile ilişkili görülen MRONJ vakalarının yaklaşık 1/3'ünün görüldüğü maksillada ise gelişebilecek maksiller sinüzit, oroantral veya nadir de olsa oronazal ilişki oluşumu hastalığın seyrini komplike hale getirebilmektedir. Maksilladaki MRONJ olgularının %40 kadarında sinüs komplikasyonları bildirilmiştir. Oroantral ilişki ise hastalığın seyri sonucunda veya cerrahi müdahale sonrası görülmektedir²¹.

MRONJ ile ilişkili daha ileri bulgular; nekrotik kemik alanlarındaki değişiklikler nedeni ile dişlerde mobilite artışları ve bakteriyel enflamasyon kaynaklı halitozistir. Mobil dişler ise nekrotik lezyonun ilerlediğini gösteren bir belirti olarak değerlendirilebilir. Nekrotik kemikte ve çevresindeki yumuşak dokuda meydana gelen değişiklikler, MRONJ hastalarında sık görülen halitozis gibi komplikasyonlara sebep olmaktadır. Halitozisin sebebinin; kemiğin ve çevredeki yumuşak dokunun steril olmayan enfeksiyonlarının birleşimi ile etkilenen bölgelerdeki bakteriyel kolonizasyon olduğu tahmin edilmektedir. Enflamatuvar bir hastalık olan periodontitis, MRONJ vakalarının %71-84 kadarında katkıda bulunan etkidir. Bu gibi vakalarda, *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia* ve *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* türü bakteriler oral polimikrobiyal biyofilmlerin smear testlerinde teşhis edilmişlerdir²¹.

7. MRONJ Hastalığının 2007, 2009, 2014 Yıllarındaki AAOMS Görüş Makalelerine Göre Evrelendirilmesi

İlk kez 2007 yılında AAOMS, MRONJ vakalarının evrelendirilmesi için hastalığın klinik bulgu ve belirtilerine dayalı bir çalışma yapmıştır¹⁹. AAOMS tarafından MRONJ ile ilgili son görüş makalesi ise 2014 yılında yayınlanmıştır. Bu çalışmaya göre hastalığın evreleri²:

Sıfırıncı Evre: Nekrotik kemiğin oral yumuşak dokular tarafından normal şekilde örtüldüğü klinik görünüm

Birinci Evre: Ağrısız ve enfeksiyon belirtisi olmayan açığa çıkmış nekrotik kemik dokusu

İkinci Evre: Ağrılı ve enfeksiyon belirtileri gösteren açığa çıkmış nekrotik kemik dokusu

Üçüncü Evre: Ağrılı ve enfeksiyon belirtileri gösteren açığa çıkmış kemik dokusu ile birlikte şu faktörlerden bir veya daha fazlasının bir arada bulunması:

- Mandibulada alveol kemiğin alt kenarının veya ramusun, maksillada ise maksiller sinüsün veya zigomanın ilerisine geçen nekrotik kemik dokusu
- Mandibulanın patolojik kırıkları
- Oroantral veya oronazal ilişki bulunması
- Ekstraoral fistül oluşumu

Tablo 2'de AAOMS'un 2014 yılında yayınlanan görüş makalesine göre hazırlanmış MRONJ hastalığının evrelendirmesi ve tedavi seçenekleri gösterilmiştir.

Tablo 2. Çenelerin İlaça Bağlı Osteonekrozu Hastalığının Evreleri ve Evreye Özgü Tedavi Seçenekleri²

MRONJ* Evrelendirmesi	Tedavi Seçenekleri†
Risk Altında - oral veya intravenöz bisfosfonat kullanan ancak klinik olarak görünür nekrotik kemik dokusu bulunmayan hastalar	- Tedaviye gerek yok. - Hasta riskler açısından bilgilendirilmeli.
0. Evre – klinik olarak nekrotik kemik bulgusu yok ancak özgün olmayan klinik bulgular, radyografik değişiklikler ve semptomlar mevcut	- Ağrı kesici ve antibiyotikleri de İçeren sistemik tedavi
1. Evre – asemptomatik olan ve enfeksiyon belirtisi göstermeyen, ancak açığa çıkmış nekroze kemik veya kemiğe ulaşan sondalanabilir fistülleri olan hastalar grubu	- Antibakteriyel gargaralar - 3 ayda bir klinik takip - Hasta eğitimi ve devam eden Bisfosfonat tedavisinin endikasyonlar yönünden tekrar gözden geçirilmesi

2. Evre – açığa çıkmış ve nekrotik kemik, veya sondalanabilen fistüllerle birlikte açığa çıkmış kemik bölgesinde, pürülan akıntı eşliğinde veya akıntı olmadan eritem ve ağrı ile karakterize enfeksiyon tablosu	- Oral antibiyotiklerle semptomatik tedavi - Antibakteriyel gargaralar - Ağrı kontrolü - Yumuşak doku irritasyonunu azaltmak ve enfeksiyonu baskılamak için debridman
3. Evre – açığa çıkmış nekrotik kemik veya kemiğe kadar sondalanabilen fistüller ile ağrı, enfeksiyon ve şu belirtilerden bir veya daha fazlasının bir arada bulunması; - patolojik kırığa sebep olmuş, alveolar kemik sınırının ilerisine geçmiş (örneğin; mandibulada inferior kenar ve ramus, maksillada zigoma ve maksiller sinus gibi) nekroze ve açığa çıkmış kemik, - ekstraoral fistüller - oroantral veya oronazal fistüller - mandibular alt kenarına ya da sinus tabanına uzanan osteolizis	- Antibakteriyel gargaralar - Antibiyotik tedavisi ve ağrı kontrolü - Ağrı ve enfeksiyonun uzun süreli tedavisi için rezeksiyon veya cerrahi debridman
§ Çenelere radyoterapi almamış ancak antirezorptif veya antianjiyogenik tedavi görmüş maksillafasiyal bölgede sekiz (8) haftadan daha uzun süredir mevcut, açığa çıkmış veya sondalanabilir kemik yüzeyi bulunan hastalar. † Hastalığın evresine bakılmaksızın hareketli kemik sekestrleri, etkilenmemiş kemiğe dokunulmadan çıkarılmalıdır. Açığa çıkmış nekrotik kemik içindeki semptomatik dişlerin çekimi, oluşmuş nekrotik süreci daha da kötüleştirmeyeceği için, değerlendirilmelidir.	

* MRONJ: Medication Related Osteonecrosis Of Jaws, Çenelerin İlaça Bağlı Osteonekrozu

8. MRONJ Riskini Belirlemede C-Terminal Polipeptit'in (CTX) Rolü

Kemik döngüsünün aşırı baskılanmasının MRONJ gelişimine sebep olduğu iddia edilmiş ve C-terminal polipeptit (CTX) gibi döngü belirteçlerinin MRONJ gelişim riskinin değerlendirilmesi veya tedavi seçeneklerinin belirlenmesi için kullanılması önerilmiştir^{33,43,44}.

Kunchur ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği vaka-kontrol çalışmasında ise; 215 adet oral bisfosfonat kullanan, 7 adet intravenöz bisfosfonat kullanan, 15 adet MRONJ tanılı hasta ve 113 sağlıklı hastanın CTX değerleri karşılaştırılmıştır. Sonuçlarına göre; 150 pg/ml'den düşük seviyede CTX'in yaş, cinsiyet, eşlenik hastalıklar, bisfosfonat kullanım süresi gibi klinik risk faktörleri ile korele olmadığı iddia edilmiştir. Fakat CTX'in MRONJ'un teşhis edildiği andaki seviyesinin 200 pg/ml'den düşük olmasının 'riskli alanı' gösterebileceği (<150-200 pg/ml) belirtilmiştir⁴⁵.

Ancak bu konuda da çeşitli yazarlar tarafından eleştiriler getirilmiştir. Bir vaka-kontrol çalışmasında; Kim ve arkadaşları, 37 adet MRONJ teşhis edilmiş hasta ile 37 adet yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş kontrol grubu hastasının (24 aydan uzun süredir bisfosfonat kullanan ama MRONJ görülmemiş) osteokalsin, deoksipiridinolin, N-terminal telopeptit, kemiğe özgü alkalin fosfataz ve CTX değerlerini karşılaştırmıştır. Sonuçta; gruplar arasında bu belirteçlerin anlamlı farkları olmadığı bulunmuştur⁴⁶. Choi ve ark. ise çalışmalarında postmenopozal osteoporoz tanısı ile oral alendronat ve risedronat kullanan 41 adet MRONJ teşhis edilmiş vaka ile 71 adet MRONJ görülmeyen vakayı karşılaştırmışlardır. Hasta gruplarını 42 ay boyunca takip etmişlerdir. Elde ettikleri sonuçlara göre serum CTX seviyesi ile MRONJ evresi arasında anlamlı ilişki bulamamışlardır⁴⁷.

Mevcut verilere göre, serum CTX değerinin MRONJ gelişim riskini belirlemede kullanımını kısıtlayan durumlar mevcuttur. Bunlar; maksilla veya mandibulanın MRONJ'a yatkınlığını gösterememesi, bisfosfonat tedavisi gören kanser hastalarında kemik metastazlarının da serum CTX seviyelerini etkilemesi ve bazı osteoporöz hastalarında bisfosfonat tedavisi öncesinde bile kemik remodelasyonunun ciddi oranda baskılanmış olmasıdır⁴⁸⁻⁵⁰.

Özetle; serum CTX seviyesi, bisfosfonat tedavisi gören hastalarda MRONJ riskini belirlemede güvenilir bir belirteç olarak değerlendirilmemektedir.

II. Mronj Hastalığının Güncel Tedavi Yöntemleri

Hastalığın evrelendirilmesine, tanımına, risk faktörlerine ve korunma yöntemlerine yeni yaklaşımlar getiren Ruggiero ve ark.'nın 2014 yılında yayınladığı 'MRONJ hastalığı hakkındaki kılavuz' sonrası uygulanan farklı tedavi seçenekleri incelenmiştir. Bunlar:

1. Konservatif Tedaviler

Longo ve ark. yaptıkları çalışmada, evrelerine bakılmaksızın 72 adet MRONJ hastasına konservatif yöntem (2X1 500 mg oral siprofloksasin ve 2X1 %0,2 klorheksidin gargara) ile 2 haftalık tedaviye başlamıştır. Gerekirse ileri tedavi olarak hastalara küretaj, küretaj ve nekrotik kemiğin eksizyonu, küretaj ve eksizyon ve Plateletten Zengin Plazma (PRP) uygulanmıştır. Sonuçta her vakada 2 hafta cerrahi olmayan tedavi ile başlanıp prognoza göre cerrahi müdahaleye geçilmesi önerilmiştir⁵¹.

Ikeda ve ark. 4 haftalık konservatif tedavinin fayda göstermediği evre 2 ve 3 vakalarda cerrahiye takiben veya cerrahi tedavi olmadan sitofloksasin tedavisi uygulamıştır. Yirmi vakanın on dokuzunda 2 haftadan 10 haftaya değişen sürede uygulanan sitofloksasin tedavisine olumlu cevap görülmüştür. Tedavi on iki vakada cerrahi ile desteklenmiştir. Diğer yedisinde ise sadece antibiyoterapi uygulanmıştır. Bir florokinolon olan sitofloksasinin her hastada en az bir tür kinolon dirençli mikroorganizmaya karşı etkili olduğu ve tedavi başarısının da bu etkiye bağlı olduğu bulunmuştur⁵².

Bodem ve ark. ise yaptıkları çalışmada günde 3x1 dozunda kullanılan klorheksidin gargaraların ve günlük topikal klorheksidin jel uygulamasının evre 1 MRONJ vakalarının %45,8'inde tam mukoza iyileşmesi sağladığı, %29,2'sinde yara yüzeyinin ortalama %64,7 oranında küçülmesinin sağladığı, kalan %25'inde ise yara yüzeyinin etkilenmediği bildirilmiştir. Sonuçta klorheksidinle yapılan cerrahi olmayan tedavinin evre 1 MRONJ vakalarında faydalı olabileceği bulunmuştur⁵³.

Zandi ve ark. intraperitoneal yoldan 0,06 mg/kg dozunda zolendronat enjeksiyonu sonrası elde ettikleri MRONJ modeli ile deney hayvanlarında, diş çekiminden 4 ay önce başlanıp, çekimden 2 ay sonrasına kadar bisfosfonat kullanımının bırakılmasının MRONJ insidansını %40 oranında düşürdüğünü göstermiştir. Ayrıca, bu "ilaç tatili" sadece insidansı düşürmekle kalmamış; oluşan kemik nekrozunun histolojik özelliklerinin daha olumlu olmasını da sağlamıştır⁵⁴.

Çapar ve ark. ise ratlarda MRONJ modeli ile yaptıkları çalışmada, diş çekimi sonrası soketlere doksisisiklinli kollajen süngerler yerleştirilmiş ve soketler mukoperiostal flepler ile kapatılmıştır. Evre 1 ve 2 MRONJ vakalarında sistemik antibiyotik ve oral antimikrobiyal gargara kullanımı önerilmiştir. Ancak bu sistemik antibiyotiklerin bazı bakteriyel kolonizasyona etkili olmadığı ve MRONJ gelişimi sonrası mukozal iyileşmeyi sağlayamadığı anlaşılmıştır. Lokal doksisisiklin uygulaması ise periodontal patojenlere ve aktinomyces türleri üzerine etkili olup; diş çekimi sonrası enflamasyonun azalmasını da sağlamaktadır. Çalışma sonuçlarına göre bu teknik, önleyici anlamda başarılı bulunmuştur⁵⁵.

Karasneh ve ark. evre 2 ve 3 tanısı konmuş 5 hastada konservatif yöntemler ile MRONJ tedavisine başlamış ve tedavilerini minosiklin ile desteklemiştir. Minosiklinin geniş spektrumlu bir antibiyotik olması, doku kollajenazlarını ve antienflamatuvar olayları baskılayabilmesi, kemik ve kök yüzeylerine bağlanarak yavaşça salınabilmesi gibi özelliklerinden faydalandıklarını belirtmişlerdir. Sonuç olarak; topikal minosiklin uygulamasının, ağrı kontrolü, enfeksiyon ve evde bakım ihtiyacını azaltması açısından faydalı olduğunu belirtmişlerdir⁵⁶.

Matsumoto ve ark. denosumab tedavisi görmekte olan 19 hastadan 40 adet diş çekimi gerçekleştirmiştir. Bu hastaların hiçbirinde ilaç tatiline başvurulmamıştır. Çekim işleminden 1 gün önce ve sonra, tüm hastalara 1x1 dozunda 10,000,000 IU penisilin, alerji durumunda ise 3x1 dozunda 600 mg klindamisin uygulamışlardır. Çekimler lokal anestezi altında gerçekleştirilmiş ve soket etrafındaki kemik kenarları düzeltildikten sonra çift tabakalı kapama tekniğine göre yara bölgesi primer olarak kapatılmıştır. Uygulanan teknik sonrası 2 hastada fistülizasyon ve açığa çıkmış kemik gibi sebeplerle ilave müdahaleler yapılmış. Tüm vakalarda MRONJ oluşumu meydana gelmeden iyileşme sağlanmıştır. Böylece; kemik kenarlarının tam olarak düzeltilmesi ve düzgün yara kapatılmasının başarılı sonuçlar sağladığını ve yöntemin MRONJ oluşumunu önlemek için faydalı olduğunu bildirmişlerdir⁵⁷.

Son olarak Laimer ve ark. MRONJ gelişmiş hastalarda Vakum Destekli Negatif Basıncılı Yara Bakım Tedavisi (NPWT=negative pressure wound therapy) yöntemini kullanmışlardır. Çalışmaya evre 1 veya 2 olarak teşhis koyulmuş, bisfosfonat veya denosumab tedavisi görmüş 3 hasta dahil edilmiştir. Sonuç olarak; yöntemin

intraoral uygulamasının herhangi bir yan etkiye neden olmadan hastalar tarafından iyi tolere edildiğini bildirmişlerdir⁵⁸.

2. Otolog Kan Ürünleri Kullanımı

Kim Jin-Woo ve ark. MRONJ vakalarında Lökosit zengin-Platelet Zengin Fibrin'in (L-PRF) etkinliğini araştırmıştır. Tedavi protokollerine göre nekrotik ve enfekte kemik dokusunu uzaklaştırdıktan sonra operasyon sahasını geniş spektrumlu antibiyotik içeren solüsyon ile irriye edip, L-PRF yerleştirdikten sonra primer kapama sağlamışlardır. Preoperatif MRONJ evrelerine göre sınıflandırıldığında; evre 1 olan 7 hastada tam iyileşme, evre 2 olan 18 hastada tam, 3 hastada gecikmiş iyileşme ve evre 3 olan 1 hastada tam, 3 hastada gecikmiş iyileşme sağlamış, 2 hastada ise iyileşme sağlayamamışlardır. Hastalığın evresinin ilerlemesi ile tedaviye alınan cevap arasında ters orantı bulunduğunu belirtmiş ve ileri safha MRONJ vakalarında L-PRF'nin anlamlı etki oluşturamadığı bulunmuştur⁵⁹.

Sarkarat ve ark. ratlarda zoledronik asit ile MRONJ modeli oluşturmuş ve PRP'nin tedaviye etkisini araştırmışlardır. Sonuçta, anjiyogenez ve sekestr oluşumu arasında fark bulunamamış. Canlı kemik miktarı bakımından ise, PRP uygulanan grup anlamlı derecede yüksek bulunmuştur⁶⁰.

Anitua ve ark. yaptıkları hücre kültürü çalışmasında, doza bağımlı olarak zoledronik asidin, primer gingival fibroblastlar ve alveolar osteoblastların sağ kalım ve çoğalması üzerine sitotoksik etkileri olduğu göstermiştir. Çalışmaya göre nitrojen içeren bisfosfonatların mevalonat yolunu inhibe etmesi nedeni ile uzayan enflamasyonun sebep olduğu yara iyileşmemesinin, PGRF ürünlerinin antienflamatuar etkileri ile engellenebildiği gösterilmiştir. Aynı şekilde mevalonat yolu üzerine bisfosfonatlar ile zıt etki eden isoprenoid geranilgeraniol ile tedavinin de başarılı sonuçlar verebileceği bildirilmiştir⁶¹.

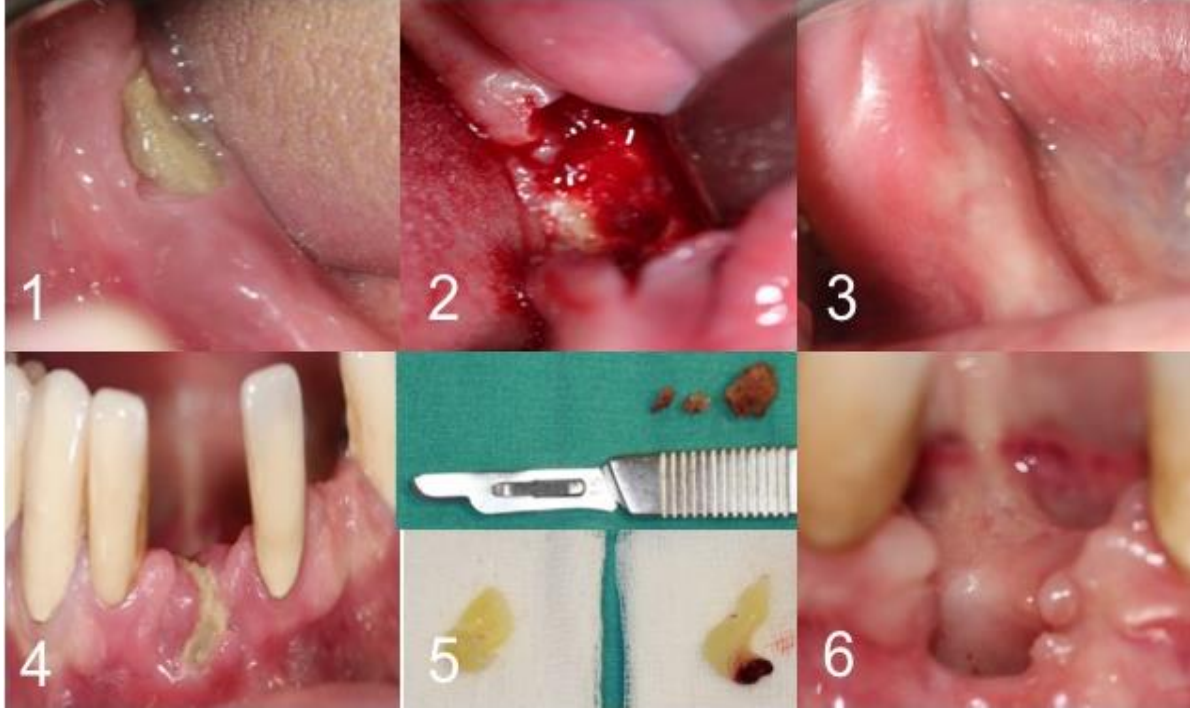
Lopez-Jornet ve ark. yaptıkları derleme çalışmasında, MRONJ oluşumunu engelleyebilmek ve teşhis edilmiş vakaların tedavisi için otolog platelet ürünlerin kullanıldığı çalışmaları incelemişlerdir. İntravenöz bisfosfonat tedavisi gören hastalarda MRONJ oluşumunu engellemek için çekim sonrası platelet ürünlerin kullanıldığı toplam 697 adet çekim vakası içeren 3 adet makaleyi çalışmalarına dahil etmişlerdir. Bu yaklaşım ile vakaların %0,99'unda (7 adet) osteonekroz gelişimi gözlemlendiğini bildirmişlerdir. MRONJ teşhisi koyulmuş hastaların tedavisinde platelet ürünlerin kullanımı ile ilgili ise 8 adet çalışmayı dahil etmişlerdir. Bu çalışmalarda intravenöz ve oral yolla bisfosfonat tedavisi gören toplam 123 hastada uygulanan 157 tedavinin %85,89'unda (135 adet) tam iyileşme sağlandığını bildirmişlerdir. Neticede; MRONJ tedavisinde ve oluşumunun engellenmesinde otolog platelet ürünlerin, doku iyileşmesini veya rejenerasyonu arttırarak olumlu etkiler oluşturduğu sonucuna varmışlardır⁶².

Asaka ve ark. 1 yıldan uzun süredir osteoporöz veya glukokortikoid kaynaklı osteoporöz sebebi ile oral bisfosfonat kullanan ve diş çekimi yapılması gereken 102 hasta ile yaptıkları çalışmada hastaların 76'sına 3 aylık ilaç tatili uygulamışlardır. Hastalar PRF grubu ve kontrol grubu olarak ikiye ayrılmış ve PRF grubundaki bütün hastalara müdahalenin yapıldığı günden başlamak üzere günlük 3x1 dozunda, 1 hafta süresince 250 mg amoksisilin; penisilin alerjisi durumunda ise günlük 4x1 dozunda, 1 hafta süresince 150 mg klindamisin kullandırmışlardır. PRF grubunda, bütün soketlerde 2 hafta içinde granülasyon dokusu ile kapanma görülmüş; 4 hafta sonunda ise bütün soketler tamamen epitelize olmuştur. Kontrol grubunda ise 4 hafta sonrasında 9 hastada iyileşmede gecikme görülmüştür. Yine de bu hastalarda da 8 hafta sonunda iyileşme görülmüştür. Çalışmanın sonuçlarına göre oral bisfosfonat tedavisi görmekte olan hastalarda yapılacak diş çekimi gibi işlemlerde PRF'nin iyileşme gecikmesi gibi riskleri azaltabileceği gösterilmiştir⁶³.

Park ve arkadaşları ise MRONJ teşhisi konmuş 55 hastayı iki gruba ayırmış ve bir gruba sadece L-PRF uygulamış, diğer gruba ise L-PRF ile kombine halde Kemik Morfojenik Protein-2 (BMP-2) uygulamışlardır. Hastalara cerrahi müdahaleden 1 hafta önce konservatif olarak 2x1 dozunda 1g üçüncü kuşak sefalosporin, analjezikler, %0,12'lik klorheksidin ile günlük irrigasyon ve profesyonel profilaksi uygulanmıştır. Müdahale olarak ise kemik sekestri ve granülasyon dokusu kürete edilmiş, döner aletlerle antibiyotik çözeltisi (1 lt. salin içerisinde 2 gr. üçüncü kuşak sefalosporin) irrigasyonu altında keskin kenarlar düzeltilmiştir. Sonrasında gruplara göre sahaya sadece L-PRF veya önce BMP-2 içeren kollajen süngerler sonra L-PRF yerleştirilmiştir. Sonuç olarak; sadece L-PRF uygulanmış 25 hasta ile L-PRF ve BMP-2 uygulanmış 30 hasta karşılaştırıldığında; BMP-2 kullanılan grupta iyileşme süresinin daha kısa olduğu görülmüştür⁶⁴.

Şekil 1-6 arasında kliniğimizde sekestrotomi sonrası PRF uygulaması ile tedavi edilmiş 2. Evre MRONJ vakalarının fotoğrafları paylaşılmıştır.

Şekil 1-6. Kliniğimizde PRF* uygulaması ile tedavi edilmiş 2 adet hastaya ait vaka görüntüleri



Şekil 1-3. Sağ mandibula posterior bölgede İ.V* Bisfosfonat kullanımı sonrası gelişen 2. Evre lezyonun teşhis anında (5), intraoperatif (6) ve PRF* uygulaması sonrası 14 günlük iyileşme (7) görünümüleri
Şekil 4-6. Mandibula anterior bölgede İ.V Bisfosfanat kullanımı sonrası gelişen 2. Evre lezyonun teşhis anında (8), sekestrotomi ve uygulanan PRF*'ler (9) ve 14 günlük iyileşme görünümüleri (10)

İ.V: İntravenöz

PRF: Platelet Rich Fibrin, Platelet Zengin Fibrin

3. Rekombinant Ürünler

3.1 Teriparatid

Rekombinant bir ürün olan Teriparatid, insan paratiroid hormonunun ilk 34 amino asidi yapısındadır. Osteoblastları stimüle ederek ve eş zamanlı olarak osteoklastlar ile baskılanmış kemik şekillenmesini yeniden aktive ederek kemik üzerindeki anabolik etkilerini ortaya çıkarır. İlk olarak 2007'de Harper ve Fung teriparatid ile tedavi edilmiş BRONJ vakaları bildirmiştir⁶⁵.

Yamazaki ve ark. yaptıkları derleme çalışmasında teriparatidin MRONJ tedavisinde etkili olduğunu göstermiştir. Çalışmalarda MRONJ hastalarına 2 ay boyunca yapılan subkütanöz teriparatid enjeksiyonunun, enflame bölgelerde kemik rejenerasyonunu sağladığı gösterilmiştir⁶⁶.

Kim ve ark. çalışmalarına sadece primer osteoporöz teşhisi ile oral yoldan bisfosfonat grubu ilaç kullanımına bağlı MRONJ gelişmiş 24 adet hasta dahil etmiştir. Hastaların 22 tanesinde ikinci evre, 2 tanesinde ise üçüncü evre MRONJ teşhis edilmiştir. Çalışma grubundaki hastalara (14 adet ikinci evre, 1 adet üçüncü evre) 6 ay boyunca günlük 20 mikrogram subkütanöz teriparatid enjeksiyonu ile destekleyici olarak kalsiyum ve D vitamini verilmiştir. Kontrol grubundaki hastalara (8 adet ikinci evre, 1 adet üçüncü evre) ise sadece D vitamini ve kalsiyum verilmiştir. Tedavi boyunca serum osteokalsin (OCN) seviyeleri 2,5 kat artmıştır. Serum C Terminal Çapraz Bağlı Telopektit (CTX) seviyeleri ise 3. Ayda artmaya başlamış 6. Ay sonunda 4,7 kat artış bulunmuştur. Çalışmada sadece rutin dental kontrollere göre Teriparatid (TPTD) ile beraber rutin

periodontal bakımın inatçı MRONJ vakalarında daha başarılı klinik sonuçlar verdiği gösterilmiştir. Mevcut D vitamini seviyelerinin de TPTD tedavisine verilen cevabı iyileştirdiği bulunmuştur⁶⁷.

Yapılan bir diğer çalışmada, Kakehashi ve ark. cerrahi müdahale ile sekestrektomi yapılan vakalarda teriparatid ile destekleyici tedavinin, safhası ne olursa olsun hastalığın belirtilerinde iyileşme sağladığını göstermiştir⁶⁸.

Pelaz ve ark. teriparatid ve PRF ile tedavi edilen grupları karşılaştırmıştır. Ancak, teriparatidin metastaz artışına sebep olabileceği için metastatik kanser vakalarında kullanılmadığı ve Amerikan İlaç ve Gıda İdaresi tarafından da farelerde osteosarkoma neden olmasından ötürü 18 aydan uzun süreyle kullanılmamasının önerildiği belirtilmiştir. Çalışmanın sonuçlarına göre tekrarlayan MRONJ vakalarında PRF'nin Teriparatid'den daha iyi sonuçlar verdiği de ortaya koyulmuştur⁶⁹.

Zandi ve ark. ise ratlar üzerinde yaptıkları çalışmada; 25 adet ratla teriparatid uygulanan grup ve aynı sayıda ratla kontrol grubu oluşturmuştur. İlk protokollerinde 5 hafta boyunca intraperitoneal yoldan 0,06 mg/kg zoledronat enjeksiyonu yapılmış ve beşinci haftanın sonunda tüm ratların sağ ve sol birinci molar dişleri çekilmiştir. Protokolün son uygulaması olarak da 4 hafta boyunca deney grubuna 20 µg/kg/gün teriparatid, kontrol grubuna ise salin verilmiştir. İkinci protokolde ise ratlar yine aynı sayıda deney ve kontrol gruplarına ayrılmıştır. Her iki gruba da 5 hafta boyunca 0,06 mg/kg zoledronat verilmiştir. 1 hafta sonrasında 4 haftalık teriparatid ve salin tedavisine başlanmıştır. Bu protokoldeki hayvanların dişleri 7. hafta sonunda çekilmiştir. Sonuçta diş çekimi ile aynı gün veya işlemde iki hafta önce başlanacak teriparatid tedavisinin MRONJ oluşumunu engellemede etkili olduğu iddia edilmiştir⁷⁰.

3.2 Relaksin

Relaksin, ikili zincir yapısı ile insüline benzer bir peptid hormondur. Hamilelik süresince plasenta ve overlerde üretilir. Son çalışmalarda relaksinın osteoklastların farklılaşmasını, aktivasyonunu ve uyarılmasını sağladığı ve osteoklastların yüzeylerinde reseptörlerinin bulunduğu gösterilmiştir. Bu özellikleri sayesinde bisfosfonat antagonist olarak tanımlanmıştır⁷¹.

Bayram ve ark. ratlarda relaksini zoledronat ile birlikte veya zoledronat uygulaması sonrası sistemik olarak uygulamıştır. Relaksin (0,17 µg/sa) ve zoledronat (0,1 mg/kg) 12 hafta boyunca haftada 3 doz olacak şekilde uygulanmıştır. Sonuçta; sistemik relaksin kullanımının, MRONJ'un önlenmesi ve tedavisinde ratlar üzerinde etkili olduğu bulunmuştur⁷².

3.3 Melatonin

Pineal bezde ve diğer dokularda serotoninden sentezlenen endojen antioksidan bir hormondur. Antienflamatuar etkileri ve diğer çeşitli antioksidan enzimleri stimüle edici özellikleri vardır. Kemik metabolizması üzerine de etkili olan melatoninin, osteoblast proliferasyonunu ve farklılaşmasını arttırdığı, osteoklastlara bağlı kemik rezorpsiyonunu azalttığı ve dental implantların osteointegrasyonunu hızlandırdığı gösterilmiştir⁷³.

Rodriguez-Lozano tarafından yapılan hücre kültürü çalışmasında bisfosfonat tedavisi ile birlikte kullanılan melatoninin, hücre koruyucu etkileri sayesinde, MRONJ gibi klinik komplikasyonları önleyebileceği gösterilmiştir. Melatonin tedavisinin diş çekimi gibi MRONJ gelişme riski olan işlemler öncesinde de verilebileceği iddia edilmiştir⁷⁴.

4. Düşük Doz Lazer Tedavisi (LLLT)

Basso ve ark. zoledronik asit uygulanmış osteoblastlara 0,5 J/cm² dozunda uygulanan düşük doz lazer tedavisinin bu hücreleri biyostimüle edebildiğini ve canlılıklarını arttırdığını göstermiştir. Ancak mineral nodülleri oluşumunu, Alkalen Fosfataz (ALP) aktivite artışını, mineralizasyon ve matris üretimi ile ilgili genlerin üretimini sağlayamadığı gösterilmiştir⁷⁵.

Porcaro ise floresans yönlendirmeli cerrahi tekniği ile düşük doz lazer uygulaması yapmıştır. Teknik; tetrasiklinin kemik içinde birikmesi prensibine dayanır. Doksisisiklin 100 mg 2x1 dozunda, 10-14 gün süresince kullanıldığında vital kemikte birikir. Mor ötesi ışık altında canlı kemik dokusu altın sarısı renkte,

nekrotik kemik ise mavimsi beyaz görünür. Sonuçlara göre; MRONJ vakalarında kombine lazer tedavisi iyi sonuçlar sağlamıştır. Ablativ/piezoelektrik cerrahi destekli düşük doz lazer tedavisine kıyasla Erbiyum Katkılı İttriyum Alüminyum Granat Lazer (Er:YAG) ablasyonu ile birlikte Neodiyum Katkılı İttriyum Alüminyum Granat Lazer (Nd:YAG)/diod lazer biyostimülasyonu daha iyi sonuçlar vermiştir⁷⁶.

Vescovi ve ark. bisfosfonat tedavisi görmekte olan 95 adet kanser hastası, 122 adet osteoporöz hastası, toplam 217 hastada 589 çekim yapmışlardır. Bu çekimlerde şu protokolü uygulamışlardır:

- Çekimden 3 gün önce başlamak üzere günde 2 g amoksisilin
- Povidon iyot ile çekim esnasında soketlerin yıkanması ve LLLT uygulaması
- Suturlar alınana kadar 14 gün boyunca günde 2 g amoksisilin ve klorheksidin+hidrojen peroksit ile 3x1 gargara
- Çekim sonrası ilk 6 hafta haftalık LLLT uygulaması

Sonuçta MRONJ riski bulunan hastalarda LLLT ile desteklenen antibiyotik tedavisinin etkili olduğu ve MRONJ insidansını düşürdüğü bulunmuştur⁷⁷.

5. Cerrahi Müdahaleler

5.1 Nekroze Sahanın Bukkal Yağ Dokusu ile Kapatılması

Rotaru, Berrone ve Otto tarafından yapılan çalışmalarda maksilladaki vakalarda cerrahi girişim sonrası nekroze saha, bukkal yağ dokusu kullanılarak kapatılmış ve bu çalışmaların sonuçlarına göre; antibiyotik kullanılan postoperatif dönemin kısaldığını, komplikasyonların azaldığını ve takip süresince nükslerin gözlenmediğini bildirmiştir. Rotaru ve ark. yaptıkları çalışmada 62x18 mm boyutlarına kadar olan sahaları kapatabildiklerini bildirmiştir. Berrone ve ark., Rotaru ile benzer sonuçlar bulmuş ve dokunun zengin kanlanması avantajından bahsetmişlerdir. Otto ve ark. ise floresan yönlendirmeli rezeksiyon sonrası 65 lezyonun 62'sinde tam iyileşme sağlandığını; sadece 1 hastada inatçı lezyon gözlemlendiğini bildirmiştir⁷⁸⁻⁸⁰.

Melville ve ark. ise 23 tane evre 3 MRONJ ve sinüzit teşhisi konmuş hasta ile yaptıkları çalışmada cerrahi girişim ile tedavi uygulamıştır. Bütün vakalarda uygun ilaç tatili uygulanmış, nekrotik kemik dokusu debride edilmiş, kronik enfeksiyon ve polipleri ortadan kaldırmak için radikal sinüsotomi ve diş çekimi yapılmıştır. Oluşan fistülün kapatılması için de bukkal yağ dokusu disseke edilerek yara sahasına primer suture edilmiştir. Sonuçta MRONJ, sinüzit ve oro-antral fistül oluşumlarının tamamında iyileşme bildirilmiştir⁸¹.

5.2 Mylohyoid Flep Dizaynı İle Nekroz Sahanın Kapatılması

Mücke ve ark. ise MRONJ hastalığından mandibulanın daha fazla etkilendiğini ve mandibulanın lingual yüzeyindeki yara yüzeylerinin gerilim altında olduğunu belirtmiştir. Sızdırmaz bir kapama sağlamak için bu bölgede mylohyoid flep ile kapama önerilmiştir. Bu flebi kullandıkları 26 hasta ile 169 mukoperiosteal flep kullanılan vakayı karşılaştırmış ve sonuçta mylohyoid flep kullanılan grupta daha az nüks gözlemiştir⁸².

5.3 Mikrovasküler Serbest Flepler İle Onarım

Mücke ve ark. son doz bisfosfonat uygulamasından en az 2 hafta sonra cerrahi müdahalede bulunmuşlardır. Müdahaleleri sonrasında da en az 2 hafta süre ile bisfosfonat tedavisini bıraktırmışlardır. Hastalığın evresine ve yaygınlığına bağlı olarak öncelikle sekestrotomi, cerrahi debridman ve yara debridmanı uygulanmıştır. Çalışmaya dahil edilen 212 hastadan evre 3 olan 25 hastaya ise mikrovasküler serbest flepler ile rekonstrüksiyon uygulamışlardır. Hastaların donor sahaları muayenesi sonrasında radial önkol veya fibuladan flepleri almışlardır. Yumuşak doku flebi olarak ise radial önkol flebi veya anterolateral uyluk flebi kullanmışlardır. Uyguladıkları yöntem ile 21 hastada başarı sağlamışlardır⁸³.

Neto ve ark. ise derledikleri 40 yayında serbest fleplerin komplikasyon oranlarının kabul edilebilir seviyelerde olduğunu; fistül oluşumunun ise en yaygın komplikasyon olduğunu bildirmiştir⁸⁴.

Hong-joon Kim ve ark. ameliyatlardan önce simülasyon cerrahisi kullanmanın, başarıyı arttırdığından ve komplikasyon oranını düşürdüğünden bahsetmiştir⁸⁵.

Yapılan çalışmalarda; mikrovasküler serbest flepler ile rekonstrükte edilen vakaların nüksü önleme açısından oldukça başarılı oldukları belirtilmiştir⁸³⁻⁸⁵.

6. MRONJ Tedavisini Amaçlayan Kök Hücre Çalışmaları

Literatürde son zamanlarda yapılmış çalışmalara baktığımızda, Matsuura ve ark. zoledronat ve deksametazon kullanarak farelerde MRONJ modeli oluşturmuştur. Bir haftalık uygulama sonrası farelerden birinci üst molar dişler çekilmiştir. Çekimlerden bir hafta sonra ise farelerin tibia ve femur kemiklerinden kemik iliği kaynaklı mezenkimal kök hücreler toplanmıştır. MRONJ modeli oluşturulmuş ve oluşturulmamış kontrol grubu olarak kullanılan farelerin kök hücrelerini karşılaştırmak için 'hastalıklı Mezenkimal Kök Hücreler (MSC)' ile 'kontrol MSC'ler' farklılaşma ve koloni-oluşturan birim-fibroblast değerlendirilerek ve her iki grup hücre de sistemik olarak MRONJ modeli fareye nakledilerek incelenmiştir. Aynı kültür ortamında bu farklı kök hücre grupları arası hücre içeriği değiş tokuşu da incelenmiştir. Sonuçta; hastalıklı MSC'ler, MRONJ modeli farelerde erken iyileşmeye sebep olmamıştır. Aynı kültür ortamında bulunan MSC'lerde ise hücre-hücre temasları gerçekleşmiş ve hücre içeriği değiş tokuşu olmuştur. Hastalıklı ve kontrol MSC'leri arasındaki bu etkileşim hastalıklı MSC'lerin de tedavide kullanılabileceği ve bu hücresel davranışın MSC'lerin MRONJ tedavisindeki terapötik mekanizmalarından biri olduğu görülmüştür⁸⁶.

Ogata ve ark. yaptıkları çalışmada ise serumsuz şartlandırılmış ortamda MSC'lerin ve denosumabın osteoklast farklılaşması üzerine etkilerini araştırılmıştır. Serumsuz şartlandırılmış MSC'lerin içerdikleri sitokinler değerlendirme analizi ile belirlenmiş ve bu hücreler RANKL inhibitörü uygulanmış fare osteoklast öncülleri içeren kültür ortamına ekilmiştir. Sonuçta; MSC'ler, içerdikleri çeşitli sitokinler sebebiyle, osteoklast farklılaşmasını arttırmış ve osteoklastogenez için gerekli olan ana düzenleyici transkripsiyon faktörlerinin salınımını arttırmıştır. İlâveten, MSC'lerin RANKL inhibitörü varlığında dahi osteoklastların fonksiyonlarını devam ettirmelerini sağladıkları görülmüştür⁸⁷.

Voss ve ark. ise evre 2 MRONJ teşhisi konmuş 6 adet hasta ile yaptıkları çalışmada öncelikle nekrotik kemiği cerrahi olarak rezeke etmişlerdir. Sonrasında hastaların iliak kemiklerinden elde ettikleri kemik iliği MSC'lerini konsantre edip otolog trombin ile birlikte defektli sahaya nakletmişlerdir. Takip süresi sonucunda (12-54 ay) tıbbi durumu kötü olan, sepsis gözlenen, patolojik kırıkları olan hastalarda bile yara enfeksiyonu olmadan yeterli iyileşme sağlanabildiği bildirilmiştir. Yazarlar sonuç olarak cerrahi tedavi ile kombine halde uygulanabilecek MSC transplantasyon tedavisinin MRONJ hastalığı tedavisi açısından umut vadeden bir yöntem olduğunu belirtmişlerdir⁸⁸.

III. Sonuç

Sonuç olarak erken cerrahi müdahalelerin bir tedavi seçeneği olarak akılda tutulması gerektiği, rekonstrüksiyon gereken durumlarda ise metastazların nadir görüldüğü fibuladan alınacak mikrovasküler greftlerin kullanılabileceği, defektleri kapatmada otolog kan ürünlerinden ve maksillada bukkal yağ dokusu gibi iyi kanlanan dokulardan, mandibulada ise mylohyoid kas flebi gibi gerilimsiz hazırlanabilen fleplerden faydalanabileceği öngörülmektedir.

Destekleyici olarak lazer tedavilerinin başarılı bulunduğu; girişimsel olarak da floresan yönlendirmeli lazer uygulamalarının minimal invaziv işlem ve sağlam sınır elde etmede başarılı olduğu iddia edilmektedir.

Rekombinant ürünlerin henüz hastalar üzerinde yeterli çalışmada kullanılmaması, özellikle de Teriparatid tedavisinin metastatik olgularda kullanılmaması ve 18 aydan uzun sürede ratlarda osteosarkoma neden oluşu nedeni ile Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından önerilmemesi gibi sebepler bu alanda çalışmaların artırılması gerektiğini göstermektedir.

En son gelişme olarak mezenkimal kök hücreye dayalı tedavilerin daha yolun başında olduğu; ancak şimdilik yapılan in vivo ve in vitro çalışmalarda ümit vadeden sonuçlar olduğu görülmüştür.

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. Ruggiero SL, Dodson TB. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws- 2014 Update. Am Assoc Oral Maxillofac Surg. 2014;72:2381-2.

3. Fleisch HA, Russell RGG, Bisaz S, Hlbauer RCM. The Inhibitory Effect of Phosphonates on the Formation of Calcium Phosphate Crystals in vitro and on Aortic and Kidney Calcification in vivo. 1970;18:12-18.
4. Sinclair HM. the Editor. Lancet. 1958;vi:1957-1959.
5. Bartel R, Frisch B, Tresckow E Von, Bartl C. Bisphosphonates in Medical Practice. 1st ed. Heidelberg Berlin, Springer, 2007.
6. Vile R. Cancer therapy: Less blood means more sanguinity. Curr Biol. 1995;5:10-13.
7. Brunello A, Saia G, Bedogni A, Scaglione D, Basso U. Worsening of osteonecrosis of the jaw during treatment with sunitinib in a patient with metastatic renal cell carcinoma. Bone. 2009;44:173-5.
8. Pageau SC. Denosumab. MAbs. 2009;1:210-5.
9. McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, Bolognese MA, Woodson GC, Moffett AH et al. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. N Engl J Med. 2006;354:821-31.
10. 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.
11. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. J Oral Maxillofac Surg. 2004;62:527-34.
12. Wang J, Goodger NM, Pogrel MA. Osteonecrosis of the jaws associated with cancer chemotherapy. J Oral Maxillofac Surg. 2003;61:1104-7.
13. Migliorati CA. Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis. J Clin Oncol. 2003;21:4253-4.
14. Aghaloo TL, Felsenfeld AL, Tetradis S. Osteonecrosis of the Jaw in a Patient on Denosumab. J Oral Maxillofac Surg. 2010;68:959-63.
15. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, Steger GG, Tonkin K, de Boer RH et al. Denosumab Compared With Zoledronic Acid for the Treatment of Bone Metastases in Patients With Advanced Breast Cancer: A Randomized, Double-Blind Study. J Clin Oncol. 2010;28:5132-9.
16. Henry DH, Costa L, Goldwasser F, Hirsh V, Hungria V, Prausova J et al. Randomized, Double-Blind Study of Denosumab Versus Zoledronic Acid in the Treatment of Bone Metastases in Patients With Advanced Cancer (Excluding Breast and Prostate Cancer) or Multiple Myeloma. J Clin Oncol. 2011;29:1125-32.
17. Saad F, Brown JE, Van Poznak C, Ibrahim T, Stemmer ST, Stopeck AT et al. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. Ann Oncol. 2012;23:1341-7.
18. Wyngaert T Van Den, Wouters K, Huizing MT, Vermorken JB. RANK ligand inhibition in bone metastatic cancer and risk of osteonecrosis of the jaw (ONJ): non bis in idem? 2011:2035-2040.
19. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. 2007;65:369-76.
20. Sim I-W, Sanders KM, Borromeo GL, Seymour JF, Ebeling PR. Declining Incidence of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw in Patients With Cancer. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100:3887-93.
21. Otto S. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. Vol 27. Heidelberg Berlin, Springer, 2015.
22. Berenson JR, Rosen LS, Howell A, Porter L, Coleman RE, Morley W et al. Zoledronic acid reduces skeletal-related events in patients with osteolytic metastases. Cancer. 2001;91:1191-1200.
23. Yoneda T, Hagino H, Sugimoto T, Ohta H, Takahashi S, Soen S et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: position paper from the Allied Task Force Committee of Japanese Society for Bone and Mineral Research, Japan Osteoporosis Society, Japanese Society of Periodontology, Japanese Society for Oral and Maxillofa. J Bone Miner Metab. 2010;28:365-83.
24. American Dental Association Council on Scientific Affairs. Dental management of patients receiving oral bisphosphonate therapy: expert panel recommendations. J Am Dent Assoc. 2006;137:1144-50.
25. Mavrokokki T, Cheng A, Stein B, Goss A. Nature and Frequency of Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaws in Australia. J Oral Maxillofac Surg. 2007;65:415-23.
26. Lo JC, O'Ryan FS, Gordon NP, Yang J, Hui RL, Martin D et al. Prevalence of Osteonecrosis of the Jaw in Patients With Oral Bisphosphonate Exposure. J Oral Maxillofac Surg. 2010;68:243-53.
27. Filleul O, Crompot E, Saussez S. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a review of 2,400 patient cases. J Cancer Res Clin Oncol. 2010;136:1117-24.
28. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws--2009 update. J Oral Maxillofac Surg. 2009;67:2-12.
29. Urade M, Tanaka N, Furusawa K, Shihata T, Yamamoto T, Kitagawa Y et al. Nationwide Survey for Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws in Japan. J Oral Maxillofac Surg. 2011;69:e364-e371.
30. Fleisher KE, Jolly A, Venkata UDC, Norman RG, Saxena D, Glickman RS. Osteonecrosis of the Jaw Onset Times Are Based on the Route of Bisphosphonate Therapy. J Oral Maxillofac Surg. 2013;71:513-9.
31. Fellows JL, Rindal DB, Barasch A, Gullion CM, Rush W, Pihlstorm DJ et al. ONJ in Two Dental Practice-Based Research Network Regions. J Dent Res. 2011;90:433-8.
32. Otto S, Abu-Id MH, Fedele S, Warnke PH, Becker ST, Kolk A et al. Osteoporosis and bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw: Not just a sporadic coincidence – a multi-centre study. J Cranio-Maxillofacial Surg. 2011;39:272-7.
33. Marx RE, Cillo JE, Ulloa JJ. Oral Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis: Risk Factors, Prediction of Risk Using Serum CTX Testing, Prevention, and Treatment. J Oral Maxillofac Surg. 2007;65:2397-2410.
34. O'Ryan FS, Lo JC. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure: clinical course and outcomes. J Oral Maxillofac Surg. 2012;70:1844-53.

35. Barasch A, Cunha-Cruz J, Curro FA, Hujuel P, Sung AH, Vena D et al. Risk Factors for Osteonecrosis of the Jaws: a Case-Control Study from the CONDOR Dental PBRN. *J Dent Res.* 2011;90:439-44.
36. Dimopoulos MA, Kastritis E, Anagnostopoulos A, Melakopoulos I, Gika D, Mouloupoulos LA et al. Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates: evidence of increased risk after treatment with zoledronic acid. *Haematologica.* 2006;91:968 LP-971.
37. Boonyapakorn T, Schirmer I, Reichart PA, Sturm I, Massenkeil G. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: prospective study of 80 patients with multiple myeloma and other malignancies. *Oral Oncol.* 2008;44:857-69.
38. Mehanna P, Goddard R. Bisphosphonate associated osteonecrosis: an unusual case. *Aust Dent J.* 2010;55:311-3.
39. Soda T, Fukumoto R, Hayashi T, Oka D, Fujimoto N, Koide T. [Case of prostate cancer associated with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw followed by retropharyngeal abscess]. *Hinyokika Kyo.* 2013;59:587-91.
40. Yamada C, Takahata S, Nakagawa K, Yamamoto N, Kogo M. Brain abscess secondary to medication-induced osteonecrosis of the jaw. *J Oral Maxillofac Surg, Med Pathol.* 2016;28:438-41.
41. Otto S, Hafner S, Grötz KA. The Role of Inferior Alveolar Nerve Involvement in Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67:589-92.
42. Assaf AT, Jürgens TP, Benecke AW, Riecke B, Blessmann M, Zrnc TA et al. Numb chin syndrome: a rare and often overlooked symptom. *J oral facial pain headache.* 2014;28:80-90.
43. Kwon Y-D, Kim D-Y, Ohe J-Y, Yoo J-Y, Walter C. Correlation between serum C-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen and staging of oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67:2644-8.
44. Lazarovici TS, Meslaty-Gross S, Vered I, Pariente C, Kanety H, Givol N et al. Serologic bone markers for predicting development of osteonecrosis of the jaw in patients receiving bisphosphonates. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010;68:2241-7.
45. Kunchur R, Need A, Hughes T, Goss A. Clinical investigation of C-terminal cross-linking telopeptide test in prevention and management of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67:1167-1173.
46. Kim J-W, Kong K-A, Kim S-J, Choi S-K, Cha I-H, Kim M-R. Prospective biomarker evaluation in patients with osteonecrosis of the jaw who received bisphosphonates. *Bone.* 2013;57:201-5.
47. Choi S-Y, An C-H, Kim S-Y, Kwon T-G. Bone turnover and inflammatory markers of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in female osteoporosis patients. *J Oral Maxillofac Surg, Med Pathol.* 2013;25:123-8.
48. Cremers S, Farooki A. Biochemical markers of bone turnover in osteonecrosis of the jaw in patients with osteoporosis and advanced cancer involving the bone. *Ann N Y Acad Sci.* 2011;1218:80-87.
49. Lopez-Carrizosa MC, Samper-Ots PM, Perez AR. Serum C-telopeptide levels predict the incidence of skeletal-related events in cancer patients with secondary bone metastases. *Clin Transl Oncol.* 2010;12:568-73.
50. Kimmel DB, Recker RR, Gallagher JC, Vaswani AS, Aloia JF. A comparison of iliac bone histomorphometric data in postmenopausal osteoporotic and normal subjects. *Bone Miner.* 1990;11:217-35.
51. Longo F, Guida A, Aversa C, Pavone E, Di Costanzo G, Ramaglia L et al. Platelet Rich Plasma in the Treatment of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: Personal Experience and Review of the Literature. *Int J Dent.* 2014;2014:298945.
52. Ikeda T, Kuraguchi J, Kogashiwa Y, Yokoi H, Satomi T, Kohno N. Successful treatment of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw (BRONJ) patients with sitafloxacin: New strategies for the treatment of BRONJ. *Bone.* 2015;73:217-22.
53. Bodem JP, Kargus S, Engel M, Hoffmann J, Freudlsperger C. Value of nonsurgical therapeutic management of stage I bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Cranio-Maxillofacial Surg.* 2015;43:1139-43.
54. Zandi M, Dehghan A, Ghadermazi K, Malekzadeh H, Akbarzadeh M. Perioperative discontinuation of intravenous bisphosphonate therapy reduces the incidence and severity of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: A randomized, controlled, prospective experimental study in rats. *J Craniomaxillofac Surg.* 2015;43:1823-8.
55. Çapar GD, Sapmaz-Metin M, Kütan E, Tomruk CO, Yalcin GM, Er N et al. Preventive effect of doxycycline sponge against bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: an animal study. *Biotechnol Biotechnol Equip.* 2016;30:752-61.
56. Karasneh JA, Al-Eryani K, Clark GT, Sedghizadeh PP. Modified protocol including topical minocycline in orabase to manage medication-related osteonecrosis of the jaw cases. *J Oral Pathol Med.* 2016;45:718-20.
57. Matsumoto A, Sasaki M, Schmelzeisen R, Oyama Y, Mori Y, Voss PJ. Primary wound closure after tooth extraction for prevention of medication-related osteonecrosis of the jaw in patients under denosumab. *Clin Oral Investig.* 2016:1-8.
58. Laimer J, Steinmassl O, Hechenberger M, Rasse M, Pikula R, Bruckmoser E. Intraoral Vacuum-Assisted Closure Therapy—A Pilot Study in Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *J Oral Maxillofac Surg.* 2017.
59. Kim JW, Kim SJ, Kim MR. Leucocyte-rich and platelet-rich fibrin for the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: A prospective feasibility study. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2014;52:854-9.
60. Sarkarat F, Motamedi MHK, Jahanbani J, Sepehri D, Kahali R, Nematollahi Z. Platelet-rich plasma in treatment of zoledronic acid-induced bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Trauma Mon.* 2014;19:13-7.
61. Anitua E, Zalduendo M, Troya M, Orive G. PRGF exerts a cytoprotective role in zoledronic acid-treated oral cells. *Clin Oral Investig.* 2016;20:513-21.
62. Lopez-Jornet P, Sanchez Perez A, Amaral Mendes R, Tobias A. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Is autologous platelet concentrate application effective for prevention and treatment? A systematic review. *J Cranio-Maxillofacial Surg.* 2016;44:1067-72.
63. Asaka T, Ohga N, Yamazaki Y, Sato J, Satoh C, Kitagawa Y. Platelet-rich fibrin may reduce the risk of delayed recovery in tooth-extracted patients undergoing oral bisphosphonate therapy: a trial study. *Clin Oral Investig.* 2017;21:2165.
64. Park J-H, Kim J-W, Kim S-J. Does the Addition of Bone Morphogenetic Protein 2 to Platelet-Rich Fibrin Improve Healing After Treatment for Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw? *J Oral Maxillofac Surg.* 2017;75:1176-84.

65. Harper RP, Fung E. Resolution of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the mandible: possible application for intermittent low-dose parathyroid hormone [rhPTH(1-34)]. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007;65:573-80.
66. Yamazaki T, Takahashi K, Bessho K. Recent Clinical Evidence in Bisphosphonate-related Osteomyelitis of the Jaw: Focus on Risk, Prevention and Treatment. *Rev Recent Clin Trials.* 2014;9:37-52.
67. Kim KM, Park W, Oh SY, Kim HJ, Nam W, Lim SK, et al. Distinctive role of 6-month teriparatide treatment on intractable bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Osteoporos Int.* 2014;25:1625-32.
68. Kakehashi H, Ando T, Minamizato T, Nakatani Y, Kawasaki T, Ikeda H, et al. Administration of teriparatide improves the symptoms of advanced bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: Preliminary findings. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2015;44:1558-64.
69. Pelaz A, Junquera L, Gallego L, García-Consuegra L, Junquera S, Gómez C. Alternative treatments for oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: A pilot study comparing fibrin rich in growth factors and teriparatide. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2014;19(4).
70. Zandi M, Dehghan A, Mohammadi-Mofrad A, Amini P, Vahdatinia F. Short-Term Perioperative Teriparatide Therapy for the Prevention of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: A Randomized, Controlled Preclinical Study in Rats. Vol 45. Elsevier Ltd. 2017.
71. Ferlin A, Pepe A, Faccioli A, Gianesello L, Foresta C. Relaxin stimulates osteoclast differentiation and activation. *Bone.* 2010;46:504-13.
72. Bayram B, Uckan S, Develi T, Deniz K, Tutuncu Bascil N, Erdem R et al. Does relaxin treat BRONJ or prevent the development of BRONJ?: An experimental study in rats. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014;72:e41-e42.
73. Munoz F, Lopez-Pena B, Mino N, Gomez-Moreno G, Guardia J, Cutando A. Topical application of melatonin and growth hormone accelerates bone healing around dental implants in dogs. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2012;14:226-35.
74. Rodríguez-Lozano FJ, García-Bernal D, Ros-Roca Mde L, Alguero Mdel C, Oñate-Sánchez RE, Camacho-Alonso F et al. Cytoprotective effects of melatonin on zoledronic acid-treated human mesenchymal stem cells in vitro. *J Cranio-Maxillofacial Surg.* 2015;43:855-62.
75. Basso FG, Turrioni APS, Soares DG, Bagnato VS, Hebling J, de Souza Costa CA. Low-level laser therapy for osteonecrotic lesions: effects on osteoblasts treated with zoledronic acid. *Support Care Cancer.* 2014;22:2741-8.
76. Porcaro G, Amosso E, Scarpella R, Carini F. Doxycycline fluorescence-guided Er:YAG laser ablation combined with Nd:YAG/diode laser biostimulation for treating bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2015;119:e6-e12.
77. Vescovi P, Meleti M, Merigo E, Manfredi M, Fornaini C, Guidotti R et al. Case series of 589 tooth extractions in patients under bisphosphonates therapy. Proposal of a clinical protocol supported by Nd: YAG low-level laser therapy. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2013;18:1-6.
78. Rotaru H, Kim MK, Kim SG, Park YW. Pedicled buccal fat pad flap as a reliable surgical strategy for the treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw. *J Oral Maxillofac Surg.* 2015;73:437-42.
79. Berrone M, Florindi FU, Carbone V, Aldiano C, Pentenero M. Stage 3 medication-related osteonecrosis of the posterior maxilla: Surgical treatment using a pedicled buccal fat pad flap: Case reports. *J Oral Maxillofac Surg.* 2015;73:2082-6.
80. Otto S, Ristow O, Pache C, Troeltzsch M, Fliefel R, Ehrenfeld M et al. Fluorescence-guided surgery for the treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw: A prospective cohort study. *J Cranio-Maxillofacial Surg.* 2016;44:1073-80.
81. Melville JC, Tursun R, Shum JW, Young S, Hanna IA, Marx RE. A technique for the treatment of orolateral fistulas resulting from medication-related osteonecrosis of the maxilla: the combined buccal fat pad flap and radical sinusotomy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2016;122:287-291.
82. Mücke T, Koerdt S, Jung M, Mitchell DA, Wolff KD, Kesting MR et al. The role of mylohyoid flap in the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Cranio-Maxillofacial Surg.* 2016;44:369-73.
83. Mücke T, Jung M, Koerdt S, Mitchell DA, Loeffelbein D, Kesting MR. Free flap reconstruction for patients with bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws after mandibulectomy. *J Cranio-Maxillofacial Surg.* 2016;44:142-7.
84. Neto T, Horta R, Balhau R, Coelho L, Silva P, Correia-Sá I, et al. Resection and microvascular reconstruction of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: The role of microvascular reconstruction. *Head Neck.* 2016;38:1278-85.
85. Kim H, Hwang J, Ahn K. Fibula Free Flap for Mandibular Reconstruction using Simulation Surgery in Bisphosphonate related Osteonecrosis of the Jaw. *J.Int.Soc.Simul.Surg.* 2015;2:1-6.
86. Matsuura Y, Atsuta I, Ayukawa Y, Yamaza T, Kondo R, Takahashi A et al. Therapeutic interactions between mesenchymal stem cells for healing medication-related osteonecrosis of the jaw. *Stem Cell Res Ther.* 2016;7:119.
87. Ogata K, Katagiri W, Hibi H. Secretomes from mesenchymal stem cells participate in the regulation of osteoclastogenesis in vitro. *Clin Oral Investig.* 2016;1-10.
88. Voss PJ, Matsumoto A, Alvarado E, Schmelzeisen R, Duttonhöfer F, Poxleitner P. Treatment of stage II medication-related osteonecrosis of the jaw with necrosectomy and autologous bone marrow mesenchymal stem cells. *Odontology.* 2017.

Correspondence Address / Yazışma Adresi

Aras Erdil

Gaziosmanpaşa Üniversitesi

Diş Hekimliği Fakültesi

Ağız, Diş ve Çene Cerrahi Anabilim Dalı

Tokat, Turkey

e-mail: erdil.aras@gmail.com

Geliş tarihi/ Received: 09.09.2018**Kabul tarihi/ Accepted:** 21.02.2019