




Review article

## İlacı Bağlı Olarak Çene Kemiklerinde Görülen Osteonekroz (MRONJ)

### Medication Related Osteonecrosis of the Jaws (MRONJ)

Zeynep Büşra Düzenli <sup>a,\*</sup>, Hasan Onur Şimşek <sup>a</sup> & Burcu Gürsoytrak <sup>a</sup>

<sup>a</sup>Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Faculty of Dentistry, Adnan Menderes University, Aydın, Turkey

#### Özet

Bifosfonatlar kemik metastazı ile tümör ve hiperkalsemi vakalarında yaşam standartlarını geliştirmek açısından kullanılan ilaçlardır. Bu ilaçlar için en tehlikeli yan etki olarak da osteonekroza sebebiyet verme riskinden bahsedilebilir. Bifosfonata bağlı olarak oluşan bu osteonekroz, ilk olarak 2002 yılında Marx ve Stern tarafından bifosfonat kullanan hastaların bir kısmında ağız içinde ortaya çıkan, iyileşmeyen, üstü mukoza ile örtülü olmayan ekspoze osteonekrotik kemik alanlarının varlığını farketmeleri ile teşhis edilmiştir. Bifosfonatların kullanımına bağlı olarak çene kemiklerinde görülen bu osteonekroz 'Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw' kelimesinin baş harflerinin birleştirilmesinden oluşan BRONJ terimi olarak literatüre geçmiştir. Ancak yıllar içinde bu konuda hasta üzerinde yapılan çalışma ve araştırmalar artmış olup bu çeşit bir osteonekroza sadece bifosfonat türevi ilaçların değil; RANKL inhibitörü olan denosumab gibi kemoterapötik ilaçlar ve türevlerinin de sebep olduğu ortaya konmuştur. 2014 yılında "Amerikan Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Derneği" ("American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS)") terimsel olarak değişikliğe gidilmesi gerekliliği nedeniyle ilacı bağlı olarak çene kemiklerinde görülen osteonekroz manasına gelen "Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ)" olarak terimi güncellenmiştir. Günümüzde MRONJ ile ilgili çalışmalar yoğun bir şekilde tüm dünyada devam etmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Bifosfonatlar, Maksilla, Mandibula.

#### Abstract

Bisphosphonates are drugs used to improve living standards in cases of bone metastasis, tumors and hypercalcemia. The most dangerous side effect for these drugs may be the risk of causing osteonecrosis. This osteonecrosis due to bisphosphonate was first identified in 2002 by Marx and Stern by a group of patients receiving bisphosphonates in the mouth who were aware of the presence of exposed osteonecrotic bone areas that were not healing, not covered with mucosa. This osteonecrosis in the jaw bones due to the use of bisphosphonates has been published in the literature as the name of BRONJ, which consists of combining the initials of "Bisphosphonate Related Osteonecrosis of the Jaw". However, over the years, studies and researches on this subject have increased, and this type of osteonecrosis is not only for bisphosphonate-derived drugs; chemotherapeutic drugs and derivatives such as denosumab, which are the RANKL inhibitor, have been shown to be the cause. In 2014, the "American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS)" updated the term "Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ)", which means osteonecrosis in the jaw bones due to the drug, due to the need for regulation in naming. Nowadays, studies on MRONJ continue intensively all over the world.

#### \* Corresponding author:

Zeynep Büşra Düzenli is a research asistant in the Department of Oral and Maxillofacial Surgery Adnan Menderes University in Aydın Turkey. Her research interests include the oral surgery. He has lived, worked, and studied in Aydın, Turkey.  
Email: duzenlizeynep@gmail.com

**Keywords:** Bisphosphonates, Maxilla, Mandible.

**Received:** 03 November 2021 \* **Accepted:** 09 November 2021 \* **DOI:** <https://doi.org/10.29329/jiam.2021.411.2>

## GİRİŞ

Osteoporoz, multipl miyelom (MM), Paget hastalığı ve kemik metastaz potansiyeli yüksek olan hastalarda bifosfonatlar yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu maddeler, pirofosfat analogudur ve kemiğe özgü anti-rezortif ajanlar olarak kullanılmaktadırlar [1]. Bifosfonatlar kemik metastazı ile kombine tümör ve hiperkalsemi vakalarında yaşam standartlarını geliştirmek açısından yardımcı maddelerdir [2].

Bifosfonat kaynaklı osteonekroz terimi ilk olarak 2002 yılında " Gereklili debridement müdahale gerçekleştirildiği halde iyileşemeyen, boyutlarında artış gözlenen ve prognozu kötüye giden ekspoze kemik" olarak tanımlanmıştır [3]. Bifosfonatların etki mekanizmaları, kemik oluşumu ve yıkımında rol oynayan biyolojik, kimyasal ve hücrel proselerle ilişkilendirilmiştir. Bifosfonat molekülleri kemik içerisinde 10 yılı aşkın bir yarılanma ömrüne sahiptirler. Bunun nedeni olarak molekül merkezinde oksijen yerine karbon atomu almasının bir sonucu olarak parçalanmaya karşı direnç geliştirmeleridir [4]. Bifosfonat içerikli ilaçların diğer özellikleri ise, GİS düzeyinde emilim oranlarının düşük olması, osteoklastik aktivasyonu inhibe edici etkiler barındırmaları, renal eliminasyonun böbrekten değişime uğramadan gerçekleşmesi, yüksek düzeyde kemik afinitesi görülmesi ve de anti anjiyogenez özelliklerle birlikte immünolojik T hücrelerini aktive etmeleri olarak ifade edilmiştir [5].

Rölatif etki düzeyleri genel olarak 1000 - 10000+ aralığında seyreden bu ilaçların temel endikasyonları yukarıda da bahsedildiği üzere osteoporoz, paget hastalığı ve kemik metastazıdır. Rölatif etki düzeyi düşük seyreden iki ilaç bulunmaktadır; bunlardan ilki Etidronik Asit (görece etki 1) ikincisi ise Tiludronik Asittir (görece etki 50). Bu ilaçlar aynı zamanda piyasada bulunan nitrojen barındırmayan bifosfonat türevleridir. Aminobifosfonat olarak adlandırılan; Alendronik Asit, Risedronik Asit, İbandronik Asit, Pamidronik Asit, Zoledronik Asit (Zometa, Novartis), Zoledronik Asit (Reclast, Novartis) ilaçlarının tamamı içeriğinde nitrojen halkası barındırmaktadırlar. Bu durum, ilaçların daha etkin olmalarını sağlamaktadır. Aminobifosfonatların bir diğer özelliğinin ise, osteoklast inhibitörü olan osteoblast aktive edici faktör olarak etki göstermeleridir [6]. Bifosfonat etken maddesi içeren ilaçların birçoğunda kullanım şekli olarak oral tablet formu tercih edilmiştir. Şimdiye dek sıralanan ilaçlar içerisinde yalnızca Pamidronik Asit ve Zoledronik Asit türevleri intravenöz yolla uygulanmaktadır. Etkin doz her bir ilaç için farklı olarak belirlenmiştir ve hem ilaç formülasyonunun değişkenliği, hem de kullanılan endikasyonların farklılığı gibi etkenler neticesinde doz miktarı geniş bir yelpazede seyretmektedir (5mg/ yıl- 300-750 mg/ gün).

Aminobifosfonatlar, nekrotik dokuda apoptotik süreci katalize etme, kanser hücrelerinin intertisyel alana migrasyonunun inhibisyonu ve tümör invazyonunun durdurulması yolu ile anti tümöral etki göstermektedirler [7].

Amerikan Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Derneği (AAOMS), 2014 yılında terminolojik bir değişim gerekliliği olduğunu vurgulayarak bisfosfanata bağlı çene osteonekrozu (BRONJ) yerine ilaca bağlı çene kemiği osteonekrozu (MRONJ) teriminin kullanımını önermiştir. Bu terminolojik değişimin sebebi, yeni çıkan kemoterapi ilaçlarının bisfosfonatlarla aynı etkiyi göstermelerinden ileri gelmektedir. Literatürde yer alan antirezorptif ve antianjiogenik ilaç tedavisiyle ilişkili artan sayıda maksilla ve mandibulayı içeren osteonekroz olgulara yer verilmesi bu değişimin nedensellik açısından destekleyicidir [8]. Gerçekleştirilen terminolojik değişimle birlikte MRONJ hasta tanımı da güncellenmiştir. Güncellemeye bağlı olarak üç temel durumu barındırmalıdır. İlgili patolojik durum maksillofasiyal alanda sondalanabilir intraoral/ ekstraoral fistül ve ya ekspozite kemik izlenmesi olarak belirlenmiştir. Bunun yanı sıra hasta öyküsünde antirezorptif veya antianjiogenik ajanlarla tedavi görmüş ya da görüyor olmak, metastatik hastalığı bulunmamak ve çene radyasyon terapisi görmemiş olmak şartlarının bulunması gerekmektedir.

Çene kemiklerinde remodelling görülme sıklığının daha yüksek olmasının bir sonucu olarak bifosfonat tutulumu ve birikimi daha yüksek oranda seyretmektedir [3]. Bifosfonat tedavisi neticesinde osteonekrotik lezyon alanları mandibulada (% 65), maksillada (% 26), maksilla ve mandibulada (% 9) olarak belirlenmiştir (10). Bu hasarlı bölge tanımını desteklerici bir başka çalışmada ise, alveoler krette izlenen remodellinglerinin oranlarının tibiaya oranla 10, mandibula inferior sınırındaki kemiğe oranla 5 ve mandibular kanal seviyesindeki kemiğe oranla 3-5 kat daha yüksek oranda seyrettiği bildirilmiştir [9]. Multifokal bifosfonat değerlendirmeye alındığında ise lezyon alanının üst çene olarak değiştiği gözlenmiştir [10].

### **Osteonekrozun Radyografik Bulguları**

Dental görüntüde primer basamak olarak kullanılan panoramik radyografi yöntemi MRONJ' nin erken evrelerde tanınması açısından yetersiz kalmaktadır. Kemik normal dokusu ile nekrotik doku arasında bir sınır hattı bulunmaktadır. Doku farklılıkları ve sınır hattının varlığı panoramik radyografik yöntemle belirlenmesi teşhis için yeterli kabul edilmektedir [11]. Görüntülemeye tipik olarak, kemik destrüksiyon alanları ile birlikte nekrotik kemik ve radyopak sekestr görüntüsüne eşlik eden yoğun trabekül ve düzensiz radyolüsent alanların varlığı tanısaldan kullanılabilir. Benzer şekilde, çekim soketinin, sinüs duvar kortikasyonuna ek olarak periostal kemik formasyonunun tamamlanmaması radyolojik bir bulgu olarak nitelendirilebilir [12].

Hastalığın başlangıç evrelerinde belirlenebilmesi açısından Bilgisayarlı Tomografi (BT) yönteminin kullanımı MRONJ' a bağlı olarak çene anomalilerinin saptanmasında etkindir [12]. BT

görüntülemeni sağladığı avantajlar; osteonekroz, kortikal kemiklerin sınır düzensizliklerinin belirlenmesi, kortikal kemiğin destrüksiyonu, Periosteal kalınlaşmanın belirgin olarak görülebilmesi, osteolizis ve osteosklerotik alanların farkedilebilmesi ve prognozu kötüleşen hasta profilinde, fistül, tamamlanmamış çekim soketi yaraları ve değişmiş trabekül varlığının tespit edilebilmesi olarak sıralanabilir. MRONJ tanısı açısından radyograf görüntüleme başarısı % 54, BT görüntüleme başarısı % 95 olarak tespit edilmiştir [13]. Bu nedenle konik ışımlı BT son 5 ile 10 senedir dental görüntülemeye yaygın olarak kullanılmaktadır [14].

### **Osteonekrozun Klinik Bulguları**

Osteonekrotik hastanın çok sayıda spesifik olmayan klinik bulguları bulunmaktadır. Bu klinik bulgular aşağıdaki şekilde sıralanabilir.

- Spontan ya da provoke ağrı
- Dişlerde mobilite
- Mukozal alanda belirlenen şişlik, eritem, ülserasyon, parestezi, anestezi
- Kemik yüzeyinin nekrotik grimsi sarı renkte ve düzensiz ekspozel olması
- Deride fistül, oroantral fistül, mandibulada patolojik fraktür
- Aktinomiçes enfeksiyonu, maksiler sinüzit, akut abse, osteomyelit
- Sekestr oluşumu, trismus, halitozis ve lenfadenopati

Özellikle maksillar enfeksiyonun kötü prognozu maksillar sinüs ve ilişkili dokulardan etmoidal sinüs aracılığı ile göz ve beyine ulaşarak komplikasyona neden olabilmektedirler [15].

### **Osteonekrozun Ayırıcı Tanısı**

Osteoradyonekroz ile karışabilen durumlar; osteomyelit, travma, herpes zoster kaynaklı osteonekrozis, lingual korteksin benign sekestrasyonu, nekrozitan ülseratif periodontitis, metal toksisite, nevralfinin aktivasyonlu kavitasyonel osteonekrozis, multiple myeloma, çene kemiği metastazı şeklinde sıralanabilir. Ayırıcı tanı açısından dikkat edilmesi gereken hususlardan bir tanesi, MRONJ klinik tablonsunda kemikteki metastatik dokunun fark edilememesi olarak ifade edilebilir. Diğer bir unsur ise, osteonekroz ve metastazın aynı anda gözlenebileceğinin bilinmesi gerekliliğidir [16]. Bu noktada hasta anamnezi ve özellikle intravenöz antirezortif ve antianjiyojenik tedavinin sorgulanması hayati önem taşımaktadır.

### **MRONJ Tedavisi**

MRONJ tedavisinde iki farklı tedavi yaklaşımı bulunmaktadır. Tedavi yöntemlerinin birincisi, konservatif yaklaşımdır. İkinci tedavi yaklaşımı ise, daha komplike vakalarda uygulanan nekrotik ve

ekspoze kemiğin çıkarılması devamında dokunun primer düzeyde kapatılmasını kapsamaktadır. Vakaların mandibular rezeksiyonu sonrası lezyon alanının rekonstrüksiyonunun desteklenmesi amacı ile iliak krestten alınan blok greft kullanımı, miniplak sistemi ve vida sistemi yaygın olarak kullanılmaktadır [17]. AAOMS 2014 yılında, MRONJ tedavi gereksinimlerinin hastalığın 4 evre olarak ele alınması ile gerçekleştirilebileceğine dair öneride bulunmuştur. Özetle, ilk iki evrede tedavinin konservatif tedavi olması gerekliliği, 2. Evre için yüzeysel debridman ve 3. evrede tedavi için cerrahi debridman önerilmiştir [8].

### **MRONJ Evreleri**

0. Evre: Hastada spesifik olmayan klinik bulgular ve semptomların varlığı söz konusu iken klinik olarak nekrotik kemik bulgusu olmaması durumu için kullanılan tanımlamadır. Sistematik tedavi önerilmektedir.

1. Evre: Asemptomatik enfeksiyon bulgusu olmayan hastalarda radyolojik olarak ekspoze ve nekrotik kemik varlığının saptanması durumunu tanımlamak için kullanılmakta olan aşamayı ifade etmektedir. Bu hastalar için tedavi önerisi antibakteriyel ağız gargarası, sonrasında hastanın bulgularının takip edilmesi ve hastanın bilgilendirilmesi ile birlikte gerekli durumlarda ilgili uzmana yönlendirilmesi.

2. Evre: Ekspoze ve nekrotik kemik varlığı bulgularına eşlik eden eritem, ağrı, enfeksiyon belirtileri ve ekspoze kemik bölgesinde pürulan drenajın varlığı veya yokluğu gibi durumlarla hastanın MRONJ tanısının konması durumudur. Tedavi yaklaşımı olarak; hasar düzeyinin azaltılması amacı ile yüzeysel debridman, oral antibiyotikler kullanımı ile gerçekleştirilen semptomatik tedavi, oral antibakteriyel ağız gargarası kullanımı ve ağrı semptomatik tedavisi için analjezik kullanımı önerilmektedir.

3. Evre: Bu evrede hasta; ağrı ve enfeksiyon varlığına ek olarak ekspoze ve nekrotik kemik varlığı ile birlikte alveolar kemik bölgesini aşan ekspoze ve nekrotik kemik varlığı, (mandibula alt sınırı ve ramusu, üst çenede ise maksiller sinüsü ve zigomayı kapsamına alan), patolojik fraktür varlığı, ekstraoral fistül bulunması, oroantral/oro nazal bağlantılar, mandibula alt sınırını veya sinüs tavanını aşan osteolizis durumlarından en az birinin görülmesi şartlarının tamamı karşılanmaktadır. Tedavi önerisi olarak cerrahi debridman/ rezeksiyona ek olarak antibakteriyel ağız gargarası, antibiyotik tedavisi ve analjezik tedavi uygulaması önerilmektedir [18].

MRONJ insidansı düşüş sağlanması ve bütün hastalar için optimal ağız bakım standartlarına ulaşılabilmesi amacı ile hastaya multidisipliner bir yaklaşım sergilenmesi önerilmektedir. Radyografik görüntüleme ve uygun dental tedavi yaklaşımı büyük bir önem arz etmektedir. Dental görüntüleme ve uygun dental tedavilerin antiresorptif ve antianjiyogenik tedavi öncesinde gerçekleştirilmesi MRONJ hastalık riskini azaltmaktadır [19-21]. MRONJ tedavisi henüz tam olarak standardize edilememiş zor

bir yöntem içermektedir. Bu nedenle önleyici tedavi önem kazanmaktadır. Önleyici tedavi yaklaşımı olarak diş hekimliği kapsamında gerçekleştirilen invaziv tedavi öncesinde ilaca ara verilmesi şeklinde uygulanmaktadır. Osteoporoz hastalarında tedaviye ara verilmesi tartışmalıdır. Ancak, 4 yıldan daha uzun süre tedavi alan hastalarda modifiye ilaç kesilmesinin hastalar için faydalı olabileceğine dair görüşler bulunmaktadır [21]. Kanser hastaları açısından literatür bilgisi cerrahi işlemler öncesi IV bisfosfonat tedavisinin kesilmesi hususunda yetersiz kalmaktadır. Hastada MRONJ gözlenmesi durumunda ise hastalığın kötü prognozu dikkate alınarak yumuşak doku tedavisi tamamlanana kadar bifosfonat IV uygulaması onkoloji uzmanı sorumluluğunda kesilebilmektedir. MRONJ'un önleyici bir yaklaşım olarak veya bir tedavi yaklaşımı olarak antianjiyogenik ilaç tedavisinin durdurulması belirsizliğini korumaktadır ve ilgili araştırmalar yapılmaya devam edilmektedir.

MRONJ 1, 2 ve 3. evrede yüzeysel debridman tedavi fonksiyonunun sağlanması ve semptomatik ağrı kontrolünün gerçekleştirilebilmesi amacı ile gerçekleştirilmelidir. Semptomatik tedavi için hastaya 15 ml'lik %0.12'lik klorheksidin 2-3 doz/ gün, 1000 mg penisilinin 2x1/ gün IM yolu ile uygulamaları önerilmektedir. Alerjik reaksiyon gözlenen hastalarda alternatif olarak azitromisin, doksisisiklin ve levofloksasin antibiyotikleri 14 günlük tedavi uygulanması koşulu ile tedavi sürecinin devamlılığını sağlayabilmektedir. 3. Evre hastalarda konservatif tedavi ile birlikte gerçekleştirilen cerrahi müdahalenin daha iyi sonuçlar sağladığına dair kanıtlar mevcuttur [22].

MRONJ tedavisi için birçok yeni tedavi yaklaşımı geliştirilmiştir. Bu tedavi yöntemleri;

- Hiperbarik oksijen (HBO)
- Kemik floresansı yöntemi
- Greft uygulaması
- Büyüme faktörü ile kemiğin stimüle edilmesi
- Düşük dozlu lazer terapisi (LLLT)
- Trombositten zengin fibrin (TZF) uygulamalarıdır [18].

Bu geliştirilen yöntemler arasında, kemik floresansı yöntemi, canlı ve nekrotik kemik dokunun ayırt edilmesi ve etkin bir tedavi yöntemi (Tetrasiklinle indüklenmiş kemik floresansı) olduğu belirlenmiştir [23]. Kemik floresansı yönteminde uygulamalarda farklılıklar gözlenebilmektedir. Nekrotik kemiğin daha farklı bir otofloresan özellik göstermesinin bir sonucu olarak floresan lamba (yaklaşık 400-460 nm dalga boylu mavi ışık) kullanılarak canlı kemiğin nekrotik kemikten ayrıştırılabildiği ifade edilmiştir [23,24]. Bir başka çalışmada ise, 500-540 nm dalga boylu yeşil ışığın sağlıklı doku ile nekrotik dokunun ayrıştırılması için daha etkin olduğu ve MRONJ' un bütün evrelerinde cerrahi debridman gerekli olduğu vurgulanmaktadır [25]. Cerrahi debridman yönteminin

tercih edildiği durumlarda sivri kemik kenarlarının alınmasının mukozal kapanmanın desteklenmesi açısından önemli olduğuna değinen çalışmalar da mevcuttur [26].

Güncel tedavi yöntemleri açısından sıkça kullanılan diğer yöntemlerin Trombositten zengin plazma (TZP), trombositten zengin fibrin (TZF) ve rekombinant insan kemik morfojenetik protein 2(rhBMP-2) oldukları görülmektedir. Bunun sebebi büyüme faktörleri barındırmalarının bir sonucu olarak prognozun iyileşmesini indüklemelerinden ileri gelmektedir. Böylece MRONJ tedavisinin ilerleyen dönemlerde daha etkili bir şekilde yönetilebileceği düşünülmektedir. Lökositten zengin TZF, oral bakterileri inhibe ederek (özellikle aktinomiçes ve türlerini) prognozun iyileşmesine katkıda bulunmaktadır. RhBMP-2' nin ise daha çok kemik iyileşmesi üzerinde etkin olduğu ve TZP kombine tedavisi ile birlikte vaskülitte artışı, fibrin ve kollajen onarımı görüldüğü bildirilmiştir. Ancak yine de dokudaki iyileşme oranları hastanın hangi MRONJ evresinde olduğu ile ilişkilidir [27-34].

MRONJ risk faktörleri; dental apse, aktif periodontit ve oklüzal travma olarak belirlenmiştir. Özellikle aktif periodontitis, MRONJ hastalarının % 84 ' ünde gözlenmektedir ve bakteriyal etkileri kemik yıkımı sebebiyle rezorpsiyonun apozisyona baskın olmasına neden olarak etki etmektedir. MRONJ vakalarının yaklaşık yalnızca 1/4'ü kendiliğinden gelişmektedir. Bu durum hasta öyküsünde genellikle kemiğe uygulanan cerrahi travma ve buna bağlı olarak enflamatuar sürecin varlığı ile açıklanmaktadır [35].

Sonuç olarak, bifosfonatlar antirezorptif etkinliğe sahiptirler ve nekrotik kemiğin elimine edilmesini engellemektedirler. Ancak bu durum nöral innervasyon görülmediği için hastada ağrı semptomuna rastlanmamaktadır. Ağrılı durumlarda, sekonder enfeksiyon ve ağrı olması riski de göz önünde bulundurulmalıdır. Kanser hastası veya osteoporötik hastaların bifosfonat tedavisine başlanması durumunda planlanan ağız bakım uygulamalarının 3 aydan kısa sürede bitirilmelisi gerekliliği genel bir kuraldır [36]. Hasta aktif olarak bifosfonat kullanıyorsa, tedavi uygulamanın hangi yolla gerçekleştiği ön plana çıkmaktadır. Genel intraoral muayene yapılması ikinci önceliktir ve muayene esnasında dikkat edilmesi gereken hususlar dişeti çekilmeleri, mobilite, kemik ağrısı, fistül varlığı, şişlik olup olmadığıdır. Bu hastalarda radyolojik bulgu olarak kemik dantisite artışı, osteolizis görünümde düzensiz radyolüsensiler dikkate değerlendirilmelidir. Radyografide özellikle periodontal aralık ve lamina duraya kontrol edilmelidir. Periodontal ligamentin genişlemesi veya sklerozu, lamina dura kaybı evre 0 bifosfonat toksisitesi göstergeleri arasında yer almaktadır. MRONJ hastalarında elektif cerrahi işlemlerden kaçınılmalı 3. ve 4. derece mobil dişlerin çekim endikasyonu bulunurken, bundan daha az mobil dişler mümkünse splintlenmelidir. Bu hastalarda, profilaktik ve postoperatif antibiyotik kullanımı gerekli olabilir. Unutulmamalıdır ki IV bifosfonatların kesilmesi ise yalnızca medikal onkolog gözetiminde gerçekleştirilebilen bir işlemdir. 2 yıldan az süreyle oral bifosfonat kullanan hastaların risk taşıyamaları buradaki en büyük avantaj olarak kabul edilebilir. Ancak istisna bir durum olarak dental implant tedavisidir. Bu durumda doz ayarının değiştirilmesi, bırakılması veya ilaca ara verilmesi

gerçekleştirilebilecek adımlar arasında yer almaktadır. MRONJ tanı ve tedavi stratejilerinin daha sağlıklı bir zemine oturtulabilmesi için daha çok çalışma yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

## KAYNAKÇA

1. Guo, Z., Cui, W., Que, L., Li, C., Tang, X., & Liu, J. (2020). Pharmacogenetics of medication-related osteonecrosis of the jaw: a systematic review and meta-analysis. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 49(3), 298-309.
2. Kanis, J. A., Gertz, B. J., Singer, F., & Ortolani, S. (1995). Rationale for the use of alendronate in osteoporosis. *Osteoporosis international*, 5(1), 1-13.
3. Marx, R. E., Sawatari, Y., Fortin, M., & Broumand, V. (2005). Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 63(11), 1567-1575.
4. Filleul, O., Crompton, E., & Saussez, S. (2010). Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a review of 2,400 patient cases. *Journal of cancer research and clinical oncology*, 136(8), 1117-1124.
5. Ferlito, S., Liardo, C., & Puzzo, S. (2010). Dental extractions in patient treated with intravenous bisphosphonates and risk of osteonecrosis of jaws: presentation of a preventive protocol and case series. *Minerva stomatologica*, 59(11-12), 593-601.
6. Russell, R. G. G., Xia, Z., Dunford, J. E., Oppermann, U. D. O., Kwaasi, A., Hulley, P. A., ... & Ebetino, F. H. (2007). Bisphosphonates: an update on mechanisms of action and how these relate to clinical efficacy. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1117(1), 209-257.
7. Rosella, D., Papi, P., Giardino, R., Cicalini, E., Piccoli, L., & Pompa, G. (2016). Medication-related osteonecrosis of the jaw: Clinical and practical guidelines. *Journal of International Society of Preventive & Community Dentistry*, 6(2), 97.
8. Ruggiero S., Dodson TB., Assael LA., Landesberg R., Marx RE., Mehrotra B. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw. *Aust. Endod. J.* 35:119-130, 2009
9. Dixon, R. B. (1997). Bone turnover in elderly canine mandible and tibia. *J Dent Res*, 76, 336.
10. Tanna, N., Steel, C., Stagnell, S., & Bailey, E. (2017). Awareness of medication related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) amongst general dental practitioners. *British dental journal*, 222(2), 121-125.
11. Khan, A. A., Morrison, A., Hanley, D. A., Felsenberg, D., McCauley, L. K., O'Ryan, F., ... & International Task Force on Osteonecrosis of the Jaw. (2015). Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *Journal of Bone and Mineral Research*, 30(1), 3-23.
12. Chiandussi, S., Biasotto, M., Dore, F., Cavalli, F., Cova, M. A., & Di Lenarda, R. (2006). Clinical and diagnostic imaging of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Dentomaxillofacial Radiology*, 35(4), 236-243.
13. Stockmann, P., Hinkmann, F. M., Lell, M. M., Fenner, M., Vairaktaris, E., Neukam, F. W., & Nkenke, E. (2010). Panoramic radiograph, computed tomography or magnetic resonance imaging. Which imaging



- technique should be preferred in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw? A prospective clinical study. *Clinical oral investigations*, 14(3), 311-317.
14. Li, G. (2013). Patient radiation dose and protection from cone-beam computed tomography. *Imaging science in dentistry*, 43(2), 63-69.
  15. Stockmann, P., Hinkmann, F. M., Lell, M. M., Fenner, M., Vairaktaris, E., Neukam, F. W., & Nkenke, E. (2010). Panoramic radiograph, computed tomography or magnetic resonance imaging. Which imaging technique should be preferred in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw? A prospective clinical study. *Clinical oral investigations*, 14(3), 311-317.
  16. Crépin, S., Laroche, M. L., Sarry, B., & Merle, L. (2010). Osteonecrosis of the jaw induced by clodronate, an alkylbiphosphonate: case report and literature review. *European journal of clinical pharmacology*, 66(6), 547-554.
  17. O'Ryan, F. S., Khoury, S., Liao, W., Han, M. M., Hui, R. L., Baer, D., ... & Lo, J. C. (2009). Intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: bone scintigraphy as an early indicator. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 67(7), 1363-1372.
  18. Mücke, T., & Mitchell, D. A. (2015). Local and Microvascular Free Flaps in Patients with Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. In *Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws* (pp. 93-101). Springer, Berlin, Heidelberg.
  19. Carey, J. J., & Palomo, L. (2008). Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw: Innocent association or significant risk?. *Cleveland Clinic journal of medicine*, 75(12), 871-879.
  20. Ripamonti, C. I., Maniezzo, M., Campa, T., Fagnoni, E., Brunelli, C., Saibene, G., ... & Cislighi, E. (2009). Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaw after implementation of dental preventive measures in solid tumour patients with bone metastases treated with bisphosphonates. The experience of the National Cancer Institute of Milan. *Annals of Oncology*, 20(1), 137-145.
  21. Dimopoulos, M. A., Kastritis, E., Bamia, C., Melakopoulos, I., Gika, D., Roussou, M., ... & Bamias, A. (2009). Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. *Annals of Oncology*, 20(1), 117-120.
  22. Bagan, J. V., Jimenez, Y., Murillo, J., Hernandez, S., Poveda, R., Sanchis, J. M., ... & Scully, C. (2005). Jaw osteonecrosis associated with bisphosphonates: multiple exposed areas and its relationship to teeth extractions. Study of 20 cases. *Oral oncology*, 42(3), 327-329.
  23. Jasper, V., Laurence, V., Maximiliaan, S., Ferri, J., Nicot, R., & Constantinus, P. (2020). Medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) stage III: Conservative and conservative surgical approaches versus an aggressive surgical intervention: A systematic review. *J Craniomaxillofac Surg*, 48(4), 435-443.
  24. Ristow, O., & Pautke, C. (2014). Auto-fluorescence of the bone and its use for delineation of bone necrosis. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 43(11), 1391-1393.
  25. Fleisher, K. E., Doty, S., Kottal, S., Phelan, J., Norman, R. G., & Glickman, R. S. (2008). Tetracycline-guided debridement and cone beam computed tomography for the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a technical note. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 66(12), 2646-2653.
  26. Pautke, C., Bauer, F., Otto, S., Tischer, T., Steiner, T., Weitz, J., ... & Kolk, A. (2011). Fluorescence-guided bone resection in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: first clinical results of a prospective pilot study. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 69(1), 84-91.

27. Ristow, O., Otto, S., Troeltzsch, M., Hohlweg-Majert, B., & Pautke, C. (2015). Treatment perspectives for medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 43(2), 290-293.
28. Otto, S., Schreyer, C., Hafner, S., Mast, G., Ehrenfeld, M., Stürzenbaum, S., & Pautke, C. (2012). Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws—characteristics, risk factors, clinical features, localization and impact on oncological treatment. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 40(4), 303-309.
29. Kim, J. W., Kim, S. J., & Kim, M. R. (2014). Leucocyte-rich and platelet-rich fibrin for the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a prospective feasibility study. *British journal of oral and maxillofacial surgery*, 52(9), 854-859.
30. Cano-Durán, J. A., Peña-Cardelles, J. F., Ortega-Concepción, D., Paredes-Rodríguez, V. M., García-Riart, M., & López-Quiles, J. (2017). The role of Leucocyte-rich and platelet-rich fibrin (L-PRF) in the treatment of the medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ). *Journal of clinical and experimental dentistry*, 9(8), e1051.
31. Sarkarat, F., Motamedi, M. H. K., Jahanbani, J., Sepehri, D., Kahali, R., & Nematollahi, Z. (2014). Platelet-rich plasma in treatment of zoledronic acid-induced bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Trauma monthly*, 19(2).
32. Cicciù, M., Herford, A. S., Juodžbalys, G., & Stoffella, E. (2012). Recombinant human bone morphogenetic protein type 2 application for a possible treatment of bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw. *Journal of Craniofacial Surgery*, 23(3), 784-788.
33. Ogata, K., Katagiri, W., Osugi, M., Kawai, T., Sugimura, Y., Hibi, H., ... & Ueda, M. (2015). Evaluation of the therapeutic effects of conditioned media from mesenchymal stem cells in a rat bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw-like model. *Bone*, 74, 95-105.
34. Kim, J. W., Kim, S. J., & Kim, M. R. (2016). Simultaneous application of bone morphogenetic protein-2 and platelet-rich fibrin for the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of jaw. *Journal of Oral Implantology*, 42(2), 205-208.
35. Cella, L., Oppici, A., Arbasi, M., Moretto, M., Piepoli, M., Vallisa, D., ... & Cavanna, L. (2011). Autologous bone marrow stem cell intralesional transplantation repairing bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw. *Head & face medicine*, 7(1), 1-6.
36. Kikuri, T., Kim, I., Yamaza, T., Akiyama, K., Zhang, Q., Li, Y., ... & Shi, S. (2010). Cell-based immunotherapy with mesenchymal stem cells cures bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw-like disease in mice. *Journal of Bone and Mineral Research*, 25(7), 1668-1679.
37. Rupel, K., Ottaviani, G., Gobbo, M., Contardo, L., Tirelli, G., Vescovi, P., ... & Biasotto, M. (2014). A systematic review of therapeutical approaches in bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Oral oncology*, 50(11), 1049-1057.