

Çenelerin İlaça Bağlı Osteonekrozu (MRONJ)

Ahsen Öztürk¹
Güldane Mağat²
Mehmet Akyüz³

Özet

İlaçla ilişkili çene osteonekrozu (MRONJ), bazı ilaçların nadir görülen fakat oldukça ciddi bir yan etkisidir. Bu ilaçlardan en yaygın bilineni bifosfonatlar olsa da biyolojik antirezorptifler, antianjiyojenikler ve immünmodülatörler de MRONJ etiopatolojisinde yer tutmaktadır. Yakın zamanda, yeni ilaçlar da çene osteonekrozu (ONJ) ile ilişkilendirilmiştir. Önümüzdeki yıllarda, bu olumsuz etkiye sahip olduğu kabul edilen ilaçlara benzer etki mekanizmalarına sahip yeni ilaçlar pazarlanacaktır. Bundan dolayı ilaca bağımlı çene nekrozu ile daha sık karşılaşacağımız günlerin geleceğini öngörebiliriz. Bu durumda diş hekimlerinin MRONJ hakkındaki bilgilerinin güncel olması oldukça önem kazanmaktadır.

Çene osteonekrozunun dental prosedürlerle tetiklediği ve özellikle onkolojik hastalarda yönetilmesinin çok zor olduğu birçok çalışmada belirtilmiştir. Tedavisi için çeşitli görüşler olan bu patoloji özellikle protez ve cerrahi uzmanlarını zorlamaktadır. Kapsamlı cerrahi müdahale ve lazer cerrahisinin en yüksek iyileşme oranların sahip olduğunu gösteren mevcut kanıtlara rağmen, protez rekonstrüksiyonu gerektiren büyük çene defektleri için cerrahi rekonstrüksiyon her zaman mümkün değildir. Ayrıca hastanın diğer sistemik durumları sebebiyle cerrahi tedavi bir seçenek olmayabilir.

Günümüzde çene nekrozu için etkili ve kabul görmüş bir tedavi yoktur. Bu nedenle, yeni MRONJ vakalarını önlemek esastır.

1 Dr., ahsenozturk99@gmail.com, ORCID: 0009-0003-0601-2336

2 Doç. Dr., Necmettin Erbakan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, gul_dent@hotmail.com, ORCID: 0000-0003-4418-174X

3 Arş. Gör., Necmettin Erbakan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, m.aliakyz95@gmail.com, ORCID: 0000-0001-9405-5931

1. Giriş

Çenelerin ilaca bağlı nekrozu (MRONJ) oral kavitede bir veya birden fazla nekrotik kemik lezyonunun görüldüğü en az sekiz hafta süren ciddi bir sert ve yumuşak doku patolojisidir. Her iki çeneyi de etkileyebilse de, kortikal kemiğin yaygın olduğu mandibulada daha sık görülür. Hastada ağrı, enflamasyon, süpürasyon, dişlerde mobilite ve kayıp gibi bulgulara rastlanır (McGowan ve ark., 2018). Bu bulgular halihazırda sistemik durumu kötü olan hastanın hayat kalitesinde ciddi azalmaya sebep olur (Miksad ve ark., 2011).

İlk kez 2003 yılında R.E. Marx tarafından literatüre sunulan intravenöz (IV) bifosfonat kullanımına bağlı çene nekrozunun (BRONJ) tarihçesi 19.yy'ın sonlarına kadar dayanmaktadır. O dönemde fosforlu çene olarak tabir edilen patoloji, kibrit fabrikasında çalışan işçilerde görülmekteydi. Bu fabrikalar beyaz veya sarı fosforu kullanıyordu, oldukça toksik bir ham madde olan fosforu soluyan işçilerde çene nekrozu ve başka ciddi hastalıkların görülmeye başlanması ile fosfor kullanımı sınırlandı. Günümüzdeki BRONJ vakalarına yaklaşımda “fosforlu çene” hastalarından edinilen tecrübeler yol gösterici niteliktedir (Jacobsen ve ark., 2014).

MRONJ başlangıçta bifosfanat ile tedavi edilen metastatik kemik kanseri hastalarında BRONJ olarak tanımlanmıştır (Marx, 2003). Bununla beraber anti-RANK biyolojik antirezorptif ajan (denosumab), anti-VEGF antianjiyojenik ajan (bevacizumab) ve tirozin kinaz inhibitörü (sunitinib) gibi diğer ilaçlara bağlı benzer komplikasyonlar görüldüğü keşfedilmiştir (Taylor ve ark., 2010; Van Poznak, 2010; Brunello ve ark., 2009). Bifosfanattan başka ilaçların da çene osteonekrozuna (ONJ) sebep olduğunun ortaya çıkmasıyla BRONJ tanımı yetersiz kalmıştır. Bundan dolayı 2014 yılında Amerikan Oral ve Maksillofasiyal Cerrahlar Birliği (AAOMS), daha kapsayıcı (bir tabir) olan MRONJ tanımının kullanılmasını tavsiye etmiştir (Ruggiero ve ark., 2014).

Bu bölüm, MRONJ'un temel yönleri hakkında güncel bilgileri derlemeyi ve bu patoloji ile ilişkili ilaç listesi ve bunların barındırdığı riskin seviyesi hakkında bilgi vermeyi amaçlamaktadır.

2. Genel Bilgiler

2.1 MRONJ'a Sebep Olan İlaçlar

2.1.1 Antirezorptif İlaçlar

2.1.1.1 Bifosfonatlar

Bifosfonatlar kemik matriksine bağlanabilmeleri sebebiyle yarı ömrü oldukça uzun olan ilaçlardır, tedavi bitimini takip eden 10 yıl içinde etkileri görülebilir. Bu ilaçlar osteoklast apoptozunu indükleyerek etki gösterir böylelikle osteoklast aracılı kemik rezorpsiyonu inhibe olur. Bifosfonatların antirezorptif etki mekanizması bilinse de çene nekrozundaki rolü tam olarak bilinmemektedir (Eguia ve ark., 2020).

Kemik rezorpsiyonunu önlemede en yaygın kullanılan ilaç sınıfı olan bifosfonatlar çeşitli hastalıklarda sistemik tedaviye önemli bir yardımcı olarak kabul edilmektedir. Bu hastalıklar; en öne çıkan osteoporoz olmakla birlikte, paget hastalığı ve osteogenezis imperfekta gibi bazı iskeletsel displaziler, kemiğe metastaz yapabilen tümörler ve hiperkalsemidir (Drake ve ark., 2008).

Bifosfonat kullanan hastaların çene nekrozu ile karşılaşma riski çeşitli faktörlere bağlıdır. İlacın uygulanma yolu ONJ riski açısından önem taşımaktadır. Oral form genelde osteoporoz hastalarına verilmektedir. IV form ise metastatik kanserlerde uygulanmaktadır. Yüksek risk açısından uzun süre ilaç kullanan ve intravenöz form uygulanan hastalar öne çıkmaktadır. Ayrıca diyabet hastalarında ve ilaca ek kortikosteroid kullanan hastalarda da risk artmıştır (Eguia ve ark., 2020).

Oral epitelde değişikliklere sebep olma ve yara iyileşmesini geciktirme potansiyeli göz önüne alındığında tütün de muhtemelen olumsuz bir etkidir ayrıca sigaradaki nikotin de kemikteki vazokonstriksiyonu artırarak ONJ patofizyolojisinin altında yatan iskemik durumlara yol açabilir (Quispe ve ark., 2011). Bifosfonatlar, nitrojen içerenler (aminobifosfonatlar) ve içermeyenler (alkilbifosfonatlar) olarak iki ana gruba ayrılırlar. Alkilbifosfonatlar birinci kuşak bifosfonatlardır. Aminobifosfonatlar ise 2. ve 3. kuşak bifosfonatlardır (Süer ve ark., 2014). Birinci kuşak bisfosfonatlar etidronat, tiludronat, klodronat gibi azot içermeyen ilaçlardır. Bunlar vücutta hızlı metabolize olduğundan etkileri en düşük gruptur bu nedenle daha düşük risk sunarlar. İkinci kuşak bisfosfonatlar alendronat ve pamidronat, üçüncü kuşak bifosfonatlar ise rizedronat, ibandronat ve zolendronat olarak kullanılmaktadır. Aminobifosfonatlar alkilbifosfonatlardan 100-2000 kat daha güçlü etkiye sahiptir. (Yazıcı ve ark., 2017; Yilmaztürk & Bozdemir, 2015).

Risedronat, ibandronat ve alendronat oral yoldan verilir ve esas olarak osteoporozlu hastalarda kullanılır ve tedavinin dördüncü yılından itibaren riskin önemli ölçüde arttığı tahmin edilmektedir. Pamidronat ve zoledronat özellikle kanser hastalarında IV olarak uygulanır. Bu ilaçlar çok daha güçlüdürler, kemikte birikir ve metabolize olmazlar. Sürekli etkileri sebebiyle bu ilaçlarla tedavi edilen hastalar en büyük risk altında olanlardır (Marx, 2003).

Tablo 1'de 2019'da pazarlanan bifosfonatlar, uygulama yolu ve marka adları verilmiştir.

Tablo 1 2019'da pazarlanan bifosfonatlar. AEMPS-CIMA: İspanya İlaç ve Tıbbi Cihaz Ajansı, FDA: ABD Gıda ve İlaç İdaresi Arşivleri, EMA: Avrupa İlaç Ajansı (Eguia ve ark., 2020)

Aktif madde	Uygulama yolu	Marka Adları	Diğer Marka Adları
Etidronate Etidronate disodyum	PO	Osteum®	Etidronate disodium Didronel® Osteopce®
Clodronate Clodronic asit	PO	Bonefos®	Clasteron®, Clodron®, Clody®, Difosfomil®, Lactron® Lactran®, Lyos®, Metclon®, Neogram®, Niklor®, Os-tac®, Osteocort®, Sindron®, Tencovital®
Alendronate Alendronic asit	PO	Generic: Alendronic acid Tasmar®, Fosavance®, Binosto®, Aclian®, Acrovanice®, Alendofarm®, Semandrol®	Alendronate sodium
Risedronate Risedronic asit	PO	Generic: Risedronate Acetate®, Actonel®, ARISEON®	Risedronate sodium Actem®
Tiludronate Tiludronic asit	PO	Melan® (Withdrawn 2014)	Tiludronate disodium (Withdrawn)
Pamidronate Pamidronic asit	IV	Generic: Pamidronate	Pamidronate disodium Aroclis®
Ibandronate Ibandronic asit	PO	Generic: Ibandronic Acid, Abriam®, Bondranar®, Bon-viva®	Ibandronate sodium Boniva®, Bondenza®, Bondranar®, Bonviva®, Isibon®
Zoledronate Zoledronic asit	IV	Generic: Zoledronic Ac.	Zoledronic Acid Zometa®, Reclav®

PO: Oral yolla / IV: İntravenöz yolla

2.1.1.2 Biyolojik Antirezorptifler

Günümüzde MRONJ'a sebep olan ana biyolojik antirezorptif olan denosumab yeni bir ilaç sınıfı olarak 2010'da FDA tarafından onaylanmıştır ve solid tümörlerin kemik metastazları ile osteoporoz için kullanılmaktadır. Klinik olarak tanıtılmasından kısa bir süre sonra kullanımına bağlı ilk osteonekroz vakaları yayınlanmaya başlamıştır. İlk vakalar daha önce bifosfonat kullanan hastalarda tarif edilmiştir fakat sonrasında daha önce bifosfonat kullanmamış hastalara dair çok sayıda vaka tanımlanmıştır (Iranikhah ve ark., 2018). Denosumabın bifosfonatlardan bir farkı da nefrotoksik olmamasıdır, bu nedenle böbrek disfonksiyonlu hastalarda zoledronata alternatif olabileceği düşünülmüştür (Hamadeh ve ark., 2015). Kemik metastazlarının tedavisinde denosumab ile zoledronik asit arasındaki randomize, çift körlü bir çalışmanın sonuçlarına göre, tedavi esnasında hipokalsemi görülme oranı denosumab daha fazla olduğu, ONJ görülme oranlarının benzer olduğu tespit edilmiş. Kansere hastalarında tedavi etkinliğinin zoledronattan daha düşük olmadığı ortaya konulmuştur. Bununla beraber renal izleme veya doz ayarlaması gerektirmemesi ve subkutan uygulama kolaylığı ile zoledronattan daha üstün olduğu sonucuna varılmıştır (Henry ve ark., 2011). Denosumab kanser hücreleri tarafından salgılanan RANKL'i inhibe ederek etki gösterir ki RANKL osteoklast gelişimi ve fonksiyonu için gereklidir. İlacın etki mekanizmasında kemik rezorpsiyonunu RANKL blokajı ile önlenirken bifosfonatlardaki gibi osteoklast apoptozisi yapmazlar. RANK-L inhibitörleri bifosfonatlardaki gibi kemiğe bağlanmaz ve ilacın yarılanma ömrü 25-32 gün civarındadır. Böylelikle ilacın kemik remodelingi üzerine etkileri ilaç kesildikten 6 ay sonra geriler. Denosumaba bağlı çene osteonekrozuna (DRONJ) sebep olan patojenik mekanizma sadece kısmen bilinmektedir ve hem immünomodülatör etkileri hem de antianjiyojenik yan etkileri açısından bifosfonatlara göre farklılık göstermektedir (Baron ve ark., 2011; Katsarelis ve ark., 2015). DRONJ lezyonları BRONJ lezyonlarından klinik olarak farklı değillerdir fakat bazı durumlarda tedaviye daha iyi yanıt verebilirler (Aljohani ve ark., 2018).

2.1.2 Antianjiyojenikler

Onkoloji hastalarında solid tümörlerin tedavisi amacıyla kullanılan antianjiyojenik ilaçlar, isminden de anlaşılacağı üzere yeni damarların oluşumunu önler. Bu gruptaki ilaçlardan aflibercept ve bevacizumab anti-VEGF, sunitinib reseptör tirozin kinaz sinyal iletimini inhibe edici, temsirolimus ve everolimus ise anti-rapamisin olarak çalışır. Antianjiyojenik ilaç gruplarından MRONJ için en yüksek risk taşıyanların anti-VEGF'ler ve anti-TKPlar olduğu düşünülmektedir. Antianjiyojenik ilaçlara bağlı oluşan ONJ'un se-

bebi olarak anjiyogenezin inhibisyonu dolayısıyla kemik rejenerasyon kapasitesini olumsuz etkilemesi, mukozal ve kemiksel iyileşmeyi geciktirmesi ve süperenfeksiyona duyarlılığı arttırıyor olması öne sürülmektedir (Ruggiero ve ark., 2014; Patel ve ark., 2015; Eguia ve ark., 2020). Bu ilaçların yukarıda bahsedilenlere ek etkileri de vardır. Örneğin sunitinib osteoklast formasyonunu inhibe edebilir ve lokal immün yanıtta farklı tepkilere yol açabilir. Sunitinibin kabul edilen diğer yan etkileri ise; hipotiroidi, hipertansiyon, ağrı, proteinüri, ağrı, koagülasyon bozuklukları, tat almada değişiklik ve mukozitir. Yan etkilerin çoğu reversible olup ilacın tamamen kesilmesini gerektirmez (Troeltzsch ve ark., 2012). Bu ilaçların bifosfonat veya denosumab ile birlikte kullanılmasının MRONJ insidansını arttırdığı gözlenmiştir (Ruggiero ve ark., 2014). Antianjiyojeniklerle ilişkili ilk ONJ vakaları tanımlandığında söz konusu hastaların daha önce bifosfonat tedavisi gördüğü veya halen görmekte olduğu bildirilmiş. Bu yüzdende ilaç-yan etki ilişkisi iyi tanımlanamamıştır. Ancak kısa bir süre sonra sadece antianjiyojenik ilaç kullananlarda da ONJ görüldüğü ortaya konuldu. Yeni antianjiyojeniklerin de ONJ oluşturma riski taşıdığı kabul edilebilirse de bu düzeyi ölçmek ve ilaçlar arasında karşılaştırma yapmak henüz mümkün görülmemektedir. Ayrıca, ilacın bırakılmasından ne kadar sonra riskin kalmayacağı bilinmemektedir. Antianjiyojenik ilaçlarla ilişkili ONJ vakaları mandibulada daha sık görülür ve spontan veya cerrahiye takiben ortaya çıkabilir. Tedavinin başlaması ile ONJ'nin ortaya çıkması arasındaki süre oldukça değişken olup, birkaç hafta ile 15 ay arasında değişmektedir. Bahsedilen antianjiyojenikler; marka adları, uygulama yolu ve etki mekanizması ile tablo 2'de gösterilmiştir (Eguia ve ark., 2020)

Tablo 2 Metinde bahsedilen antianjiyojenikler: marka adları, uygulama yolu ve etki mekanizması (Eguia ve ark., 2020)

Etkin Madde	Uygulama Yolu	Etki Mekanizması	Marka Adları
Bevacizumab	IV	Anti-VEGF	Avastin®, Mvasi®
Aflibercept	IV	Anti-VEGF	Zaltrap®, Eylea®
Pazopanib	PO	Anti-VEGF	Votrient®
Cabuzantinib	PO	Anti-VEGF	Carbometyx®, Cometriq®
Sunitinib	PO	Anti-TKI	Sutent®, Sunitinib malate
Axitinib	PO	Anti-TKI	Inlyta®
Dasatinib	PO	Anti-TKI	Sprycell®, Dasatinib
Imatinib	PO	Anti-TKI	Glivec®, Imatinib mesylate, Gleevec®
Erlotinib	PO	Anti-TKI	Tarceva®, Erlotinib hydrochloride
Sorafenib	PO	Anti-TKI	Nexavar®, Sorafenib

PO: Oral yolla / IV: Intravenöz yolla

2.1.3 Biyolojik İmmünmodülatörler

Biyolojik immünmodülatörler özellikle otoimmün hastalıklarda bağışıklık cevabını düzenlenmek için tasarlanmış ilaçlardır. Romatoid artirit, lupus, psöriatrik artrit, ankilozan spondilit, gut hastalıklarında kullanılırlar (Wolfe & Ang, 2017). Yakın zamanda, infliximab, adalimumab veya rituksimab gibi bu ilaçlardan bazılarının kullanımı ile ilişkili izole ONJ vakaları tanımlanmıştır. İnfliximab ve adalimumab TNF- α inhibitörü olarak çalışır. Adalimumab otoinflamatuar yanıt başlatan TNF- α 'ya bağlanır ve reseptörü ile etkileşimini engelleyerek ortaya çıkacak immün yanıtı azaltır. Yaygın yan etkileri subkutan enjeksiyon sonrası kaşıntı, kızarıklık, şişlik ve ağrıdır. Ayrıca TNF- α vücudu enfeksiyondan koruyan bağışıklık sisteminin bir parçası olduğu için inhibisyonu ile ONJ riskinin artabileceği düşünülmektedir (Cassoni ve ark., 2016). Biyolojik immünmodülatörlerle ilişkili tanımlanmış izole ONJ vakaları olsa da diğer popülasyon gruplarına göre daha yüksek bir insidans göstermemektedirler. Ayrıca bu yan etkiye sebep olabilecek etiyopatogenik mekanizma hakkında çok az bilgi vardır. Bu ilaçları risk faktörü olarak değerlendirmek için sağlam kanıtlar bulunmamaktadır. Yine de, gelecekte yeni va-

kaların ortaya çıkmasıyla bu ilişkiyi daha kesin olarak kurabilme olasılığı göz önüne alındığında, bu hastaların antirezorptif veya antianjiyogenik alanlarda kullanılanlara benzer önleme protokolleri ile tedavi edilmesi tavsiye edilmektedir. Bahsedilerin immünmodülatörler tablo 3’de toplu şekilde gösterilmiştir (Eguia ve ark., 2020).

Tablo 3 Metinde belirtilen immünmodülatörler: marka adları ve uygulama yolu. (Eguia ve ark., 2020)

Etken Madde	Uygulama Yolu	Etki Mekanizması	Marka Adları	Biyobenzerler
Infliximab	IV	Anti-TNF α	Remicade®	Flixabi®, Inflectra®, Remsima®, Renflexis®, Ixifi®, Zessly®
Adalimumab	IV	Anti-TNF α	Humira®	Amjevita®, Amgevita® Solymbic®, Imraldi®, Cyltezo®, Hulio®, Hefiya®, Halimatoz®, Hyri-moz®, Trudexa®
Rituximab	IV	Anti-CD20	Mabthera®	Truxima®, Rixathon®, Riximyo®, *Ritemvia®, Rituzena®, *Blitzima®, Rituxan®, Rituxan Hycela®

IV: İntravenöz yolla

2.1.4 Diğer İmmünmodülatörler

2.1.4.1 Kortikosteroidler

Uzun süre glukokortikoid tedavisi gören hastaların %9-40’ında ONJ olarak adlandırılan fakat aslında histolojik olarak osteosit apoptozu olan durum görülür. Bunun sebebi kortikosteroidlerin VEGF’yi baskılayarak direkt olarak anjiyogenezi etkilemesidir. Apoptotik osteositlerin, canlı olanlardan farklı yapısı kemiğin fizyolojik yeniden şekillendirilmesini geciktirir ve azaltır. (Weinstein, 2012; Cassoni ve ark., 2016). Oral düzeyde, kortikosteroidlere bağlı izole ONJ vakaları tanımlanmamıştır ancak bifosfonat veya denosumab ile kortikoidlerin aynı anda uygulandığı hastalarda MRONJ gelişme riskinin arttığı bildirilmiştir (Chiu ve ark., 2010).

2.1.4.2 Metotreksat

Metotreksat romatoid artrit, psoriatik artrit, diğer otoimmün bozukluklar ve inflamatuvar hastalıkların tedavisinde kullanılan ana ilaçlardan biridir. Ayrıca birçok solid tümör ve hematolojik malignitelerin tedavisinde reçete edilen sitotoksik bir ilaçtır (Aletaha & Smolen, 2018). 2017 yılında Heinen ve arkadaşları tarafından diğer riskli ilaçlar ile tedavi olmayan ve lenfoproliferatif bir bozukluğu olmayan, fakat uzun süre boyunca düşük doz me-

totreksat alan iki hastada MRONJ tanımlamıştır (Henien ve ark., 2017). Metotreksatın ONJ etiyojisindeki rolü tam olarak bilinmese de immün-supresan etkisiyle ve osteoblast proliferasyonunu inhibe etme kapasitesiyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir (Eguia ve ark., 2020).

2.1.4.3 mTOR İnhibitörleri

mTOR, rapamisinin memelilerdeki hedefidir ve hücrelerin büyüyüp çoğalmasında rol alır. Everolimus ve temsirolimus, antianjiyojenik ve immün-supresif özelliklere sahip mTOR inhibitörleridir. Transplant reddini önlemede ve kanser gibi hücre çoğalmasının neden olduğu hastalıklarda kullanılırlar (King ve ark., 2019). Yamamoto ve arkadaşları tarafından 2017 yılında yayınlanan bir vaka raporunda everolimus ile tedavi edilen meme kanseri hastasında spontan ONJ geliştiği bildirildi ve everolimus ve eksemestan tedavisi kesilerek 2 hafta sefalosporin verildi. Akut inflamasyon yavaş yavaş düzeldiği ve açığa çıkan kemiğin ise 2 ay sonra iyileşme gösterdiği tespit edildi (Yamamoto ve ark., 2017).

Kortikosteroidler, metotreksat ve mTOR İnhibitörleri için uygulama yolları ve marka adları tablo 4'de gösterilmiştir.

Tablo 4 Metinde belirtilen diğer immünmodülatörler: marka adları ve uygulama yolu (Eguia ve ark., 2020)

Etken Madde	Uygulama Yolu	Marka Adları
Methotrexate	PO/IV	<i>Generic: Methotrexate</i> <u>Imeth®</u> , <u>Metobject®</u> , <u>Nordimet®</u> , <u>Bertanel®</u> , <u>Glofer®</u> , <u>Quinux®</u> , <u>Methotrexate sodium</u> , <u>Folex®</u> , <u>Abitrexate®</u> , <u>Mexate®</u> , <u>Otrexup</u> , <u>Rasuvo®</u> , <u>Trexall®</u> , <u>Xatmep®</u>
Temsirolimus	IV	Torisel®
Everolimus	PO	Certican®, Afinitor®, Votubia®

PO: Oral yolla / IV: Intravenöz yolla

2.2 MRONJ İçin Risk Faktörleri

MRONJ etiyolojisinde rol alan ilaçların uygulanma yolu, dozu ve uygulanma süresi riskin yüksekliğini belirlemede önemlidir. IV bifosfonatlar MRONJ'un baskın sebebidir. Zoledronik asidin, diğer bifosfonatlara göre 15 kat daha fazla MRONJ gelişme riskini artıran yüksek potansiyeli bulunmaktadır. Bifosfonat kullanım süresi de MRONJ gelişimi için bağımsız bir faktördür. IV bifosfonata maruz bırakılan bütün hastalar arasında 1 yıllık tedavi sonrasında MRONJ gelişme oranı %1 iken, bu oran 4 yılın sonunda %13'e çıkmıştır. Bu artışın sebebinin kümülatif dozun artması olduğu düşünülmektedir. Literatürde MRONJ gelişim süresi zoledronik asitte 12-24 ay, pamidronatta 19-30 ay, ibandronatta 13-21,5 aydır. Ayrıca kombine uygulamaların da MRONJ gelişimine etkisi vardır. Kemoterapi, eritropoetin terapisi, renal dializ, hipotiroidizm ve diyabet gibi eş zamanlı medikal sorunlar MRONJ gelişimi için risk faktörleridir. Chiu ve arkadaşları, bifosfonatla beraber steroid kullanımının ONJ'yi daha erken indüklediğinden osteonekrozun daha şiddetli olabilme durumundan bahsetmiş ayrıca ilacın kesilmesine çok daha yavaş cevap verildiğini ve iyileşmenin daha az olduğunu belirtmişlerdir (Yazıcı ve ark., 2017).

2.3 MRONJ Tetikleyicileri

MRONJ etiyopatolojisinde etkili ilaçların kullanılmasıyla spontan olarak ortaya çıkabileceği gibi çeşitli durumlarla tetiklenerek de ortaya çıkabilir. Diş çekimi en sık bildirilen tetikleyici faktördür. ONJ, mandibulada maksillaya göre daha sık görülür bunun sebebinin daha az vaskülarizasyon göstermesi olduğu düşünülmektedir. Ek olarak periodontal hastalıklar, implant tedavisi, akut enfeksiyon, endodontik tedavi, periodontal cerrahi ve diğer oral cerrahiler halihazırda risk altında olan hastalarda çene nekrozunu başlatıcı etki gösterebilir. Ayrıca bıçak sırtı kremler ve uyumsuz hareketli protezler de ONJ'yi tetikleyebilir (Kawahara ve ark., 2021).

2.4 MRONJ Tedavisi

MRONJ tedavisi iki ana başlıkta incelenebilir. İlki "primum non nocere" yani "önce zarar verme" prensibine dayanan konservatif tedavidir. İkincisi ise oldukça agresif bir cerrahi olan nekrotik kemiğin çıkarılması ve takip eden rekonstrüksiyonudur (Otto, 2014).

Bu iki ana tedaviye ek destekleyici tedaviler de vardır. Bunlardan en öne çıkan hiperbarik oksijen olmakla birlikte, düşük dozlu lazer ve büyüme faktörleri ile kemik stimülasyonu da uygulanmaktadır (Carey & Palomo, 2008).

MRONJ tedavisi oldukça zordur ve hala herkesçe kabul edilen bir tedavi stratejisi belirlenmemiş olması tedaviyi daha da zorlaştırmaktadır. Bu yüzden nekroz oluşmadan önlemek esas önem arz eden kısımdır. Çoğu araştırmacı invaziv işlemlerden önce ilaca ara verilmesini önerse de bunun yararlı olup olmadığı ile ilgili kesin deliller bulunmamaktadır. Konservatif tedavi oral hijyeni, periyodik dental kontrolleri, klorheksidinle yapılan gargarayayı ve antibiyotik tedavisini içermektedir. Bu tedavinin asıl hedefleri; ağrıyı kontrol altına almak, dokulardaki enfeksiyonu elimine etmek ve kemik nekrozunu minimize etmektir. MRONJ tedavisinde konservatif ve cerrahi tedaviyi karşılaştıran Ritsow ve arkadaşları çalışmalarında konservatif yolla tedavi edilen hastalarda başarı oranı %20 iken, cerrahi yolun tercih edildiği hastalarda başarınının %85 in üzerinde olduğunu bildirmişlerdir. Her iki tedavi yöntemi ve daha fazlası için ek araştırma ve çalışmaların yapılması ihtiyacı devam etmektedir. Tablo 5’de evre tanımları ve bu evrelere göre tedavi stratejileri belirtilmiştir (Yazıcı ve ark., 2017).

Tablo 5 MRONJ tedavi yaklaşımları (Yazıcı ve ark., 2017)

Evre	Tanım	Tedavi stratejisi
0	• Klinik olarak nekrotik kemik bulgusu olmamasına karşın spesifik olmayan klinik bulgular ve semptomların varlığı	• Ağrı medikasyonu ve antibiyotigi içeren sistemik tedavi
1	• Enfeksiyon bulguları bulunmayan asemptomatik hastalarda ekspoze ve nekrotik kemik varlığı	• Antibakteriyel ağız yıkama • Klinik takip • Hasta eğitimi ve devam eden ilaç(antirezorbf, antianjiyjenik) tedavisi için doktoru ile konsültasyon
2	• Pürülan drenaj görülen veya görülmeyen ekspoze kemik bölgesinde eritem veya ağrı bulguları gibi enfeksiyon belirtileri ile birlikte ekspoze ve nekrotik kemik varlığı	• Oral antibiyotikler ile semptomatik tedavi • Oral antibakteriyel ağız gargarası • Ağrı kontrolü • Yumuşak doku irritasyonunu azaltmak için yüzeysel debridman
3	• Ağrı, enfeksiyon ve aşağıdaki bulgulardan bir veya daha fazlasına sahip hastalarda ekspoze ve nekrotik kemik varlığı: • Alveolar kemik bölgesini aşan ekspoze ve nekrotik kemik varlığı, (mandibula alt sınırı ve ramusu, üst çenede ise maksiller sinüsü ve zigomayı içeren) patolojik fraktürler, ekstrasoral fistüller, orontral/oro nazal bağlantılar, mandibula alt sınırını veya sinüs tavanını aşan osteolizis görülmesi	• Antibakteriyel ağız gargarası • Antibiyotik tedavisi ve ağrı kontrolü • Uzun dönem ağrı ve enfeksiyonu hafifletmek adına cerrahi debridman/rezeksiyon

3. Sonuç ve Öneriler

Başlangıçta sadece bifosfonatlarla ilişkili olarak tanımlanan MRONJ için, günümüzde artan bir ilaç listesi potansiyel risk taşımaktadır. İlaçların risk düzeyi uygulama kılavuzları ve dozajı, tedavi süresi ve eşlik eden sistemik patolojilerin varlığına göre değişir. Bir dizi biyo-benzer ilacın ve yeni biyolojik ilaçların yakın zamanda piyasaya sürüleceği göz önüne alındığında, ONJ ile ilgili ilaçlar listesinin önümüzdeki yıllarda devam eden büyümesini öngörmek mantıklıdır.

Şu anda MRONJ için etkili bir tedavi yoktur, önlemek esastır. Hastanın sistemik durumu izin veriyorsa yüksek risk grubu ilaçlar ile tedaviye başlanmadan önce kapsamlı bir diş hekimliği değerlendirmesi sağlanmalıdır. Sık-

lıkla MRONJ'un, etkili ilaçların kümülatif etkisine ek bir tetikleyici ile ortaya çıktığı ve bu tetikleyicilerden en sık görülenin diş çekimi olduğu düşünüldüğünde onkolog ve diş hekimlerinin iyi bir iletişim içinde olması hasta lehine olacaktır. İlaça başladıktan sonra bile gerekli dental tedavilerin bitirilmesi ve ideal oral hijyenin sağlanması ONJ riskini düşürecektir. MRONJ ile sıklıkla karşılaştığımız günümüzde, hastaların riskli ilaçları reçete eden hekimler tarafından diş hekimine yönlendirilmeleri birçok vaka için profilaktik olacak ve hastaların, bu yönetimi ve tedavisi zor patoloji ile karşılaşma riskini önemli ölçüde azaltacaktır.

Kaynaklar

- Aletaha, D., & Smolen, J. S. (2018). Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 320(13), 1360–1372.
- Aljohani, S., Gaudin, R., Weiser, J., Tröltzsch, M., Ehrenfeld, M., Kaeppler, G., Smeets, R., & Otto, S. (2018). Osteonecrosis of the jaw in patients treated with denosumab: A multicenter case series. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery: Official Publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery*, 46(9), 1515–1525.
- Baron, R., Ferrari, S., & Russell, R. G. G. (2011). Denosumab and bisphosphonates: different mechanisms of action and effects. *Bone*, 48(4), 677–692.
- Brunello, A., Saia, G., Bedogni, A., Scaglione, D., & Basso, U. (2009). Worsening of osteonecrosis of the jaw during treatment with sunitinib in a patient with metastatic renal cell carcinoma. *Bone*, 44(1), 173–175.
- 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.
- Cassoni, A., Romeo, U., Terenzi, V., Della Monaca, M., Rajabtorik Zadeh, O., Raponi, I., Fadda, M. T., Polimeni, A., & Valentini, V. (2016). Adalimumab: Another Medication Related to Osteonecrosis of the Jaws? *Case Reports in Dentistry*, 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/2856926>
- Chiu, C.-T., Chiang, W.-F., Chuang, C.-Y., & Chang, S.-W. (2010). Resolution of oral bisphosphonate and steroid-related osteonecrosis of the jaw--a serial case analysis. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery: Official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 68(5), 1055–1063.
- Drake, M. T., Clarke, B. L., & Khosla, S. (2008). Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clinic Proceedings. Mayo Clinic*, 83(9), 1032–1045.
- Eguia, A., Bagán-Debón, L., & Cardona, F. (2020). Review and update on drugs related to the development of osteonecrosis of the jaw. *Medicina Oral, Patología Oral Y Cirugía Bucal*, 25(1), e71–e83.
- Hamadeh, I. S., Ngwa, B. A., & Gong, Y. (2015). Drug induced osteonecrosis of the jaw. *Cancer Treatment Reviews*, 41(5), 455–464.
- Henien, M., Carey, B., Hullah, E., Sproat, C., & Patel, V. (2017). Methotrexate-associated osteonecrosis of the jaw: A report of two cases. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 124(6), e283–e287.
- Henry, D. H., Costa, L., Goldwasser, F., Hirsh, V., Hungria, V., Prausova, J., Scagliotti, G. V., Sleeboom, H., Spencer, A., Vadhan-Raj, S., von Moos,

- R., Willenbacher, W., Woll, P. J., Wang, J., Jiang, Q., Jun, S., Dansey, R., & Yeh, H. (2011). 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. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 29(9), 1125–1132.
- Iranikhah, M., Deas, C., Murphy, P., & Freeman, M. K. (2018). Effects of Denosumab After Treatment Discontinuation : A Review of the Literature. *The Consultant Pharmacist: The Journal of the American Society of Consultant Pharmacists*, 33(3), 142–151.
- Jacobsen, C., Zemann, W., Obwegeser, J. A., Grätz, K. W., & Metzler, P. (2014). The phosphorous necrosis of the jaws and what can we learn from the past: a comparison of “phossy” and “bisphossy” jaw. *Oral and Maxillofacial Surgery*, 18(1), 31–37.
- Katsarelis, H., Shah, N. P., Dhariwal, D. K., & Pazianas, M. (2015). Infection and medication-related osteonecrosis of the jaw. *Journal of Dental Research*, 94(4), 534–539.
- Kawahara, M., Kuroshima, S., & Sawase, T. (2021). Clinical considerations for medication-related osteonecrosis of the jaw: a comprehensive literature review. *International Journal of Implant Dentistry*, 7(1), 1–12.
- King, R., Tanna, N., & Patel, V. (2019). Medication-related osteonecrosis of the jaw unrelated to bisphosphonates and denosumab-a review. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 127(4), 289–299.
- Marx, R. E. (2003). Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery: Official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 61(9), 1115–1117.
- McGowan, K., McGowan, T., & Ivanovski, S. (2018). Risk factors for medication-related osteonecrosis of the jaws: A systematic review. *Oral Diseases*, 24(4), 527–536.
- Miksad, R. A., Lai, K.-C., Dodson, T. B., Woo, S.-B., Treister, N. S., Akinyemi, O., Bihrlé, M., Maytal, G., August, M., Gazelle, G. S., & Swan, J. S. (2011). Quality of life implications of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. *The Oncologist*, 16(1), 121–132.
- Otto, S. (2014). Medication-related osteonecrosis of the jaws; Bisphosphonates, denosumab, and new agents: Bisphosphonates, denosumab, and new agents (S. Otto (ed.)) [PDF]. Springer. <https://doi.org/10.1007/978-3-662-43733-9>
- Patel, V., Kelleher, M., Sproat, C., Kwok, J., & McGurk, M. (2015). New cancer therapies and jaw necrosis. *British Dental Journal*, 219(5), 203–207.

- Quispe, D., Shi, R., & Burton, G. (2011). Osteonecrosis of the jaw in patients with metastatic breast cancer: ethnic and socio-economic aspects. *The Breast Journal*, 17(5), 510–513.
- Ruggiero, S. L., Dodson, T. B., Fantasia, J., Goodday, R., Aghaloo, T., Mehrotra, B., O’Ryan, E., & American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. (2014). American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery: Official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 72(10), 1938–1956.
- Süer, B. T., Coşkunes, F. M., Sinanoğlu, A., Atıl, F., Koçyiğit, İ. D., Kan, B., & Tekin, U. (2014). Bifosfanat kullanımına bağlı çenelerde gelişen osteonekrozlar: Çok merkezli retrospektif çalışma. *Selcuk Dental Journal*, 1(2), 77–83.
- Taylor, K. H., Middlefell, L. S., & Mizen, K. D. (2010). Osteonecrosis of the jaws induced by anti-RANK ligand therapy. *The British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*, 48(3), 221–223.
- Troeltzsch, M., Woodlock, T., Kriegelstein, S., Steiner, T., Messlinger, K., & Troeltzsch, M. (2012). Physiology and pharmacology of nonbisphosphonate drugs implicated in osteonecrosis of the jaw. *Journal*, 78, c85.
- Van Poznak, C. (2010). Osteonecrosis of the jaw and bevacizumab therapy [Review of Osteonecrosis of the jaw and bevacizumab therapy]. *Breast Cancer Research and Treatment*, 122(1), 189–191.
- Weinstein, R. S. (2012). Glucocorticoid-induced osteonecrosis. *Endocrine*, 41(2), 183–190.
- Wolfe, R. M., & Ang, D. C. (2017). Biologic Therapies for Autoimmune and Connective Tissue Diseases. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, 37(2), 283–299.
- Yamamoto, D., Tsubota, Y., Utsunomiya, T., Sueoka, N., Ueda, A., Endo, K., Yoshikawa, K., & Kon, M. (2017). Osteonecrosis of the jaw associated with everolimus: A case report. *Molecular and Clinical Oncology*, 6(2), 255–257.
- Yazici, T., Şentürk, M. F., & Koçer, G. (2017). İlaça Bağlı Olarak Çene Kemiklerinde Görülen Osteonekroz (Mronj): Derleme. *Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 8(2), 50–57.
- Yilmaztürk, S. S., Bozdemir E. (2015). Çene Kemiklerinin Osteonekrozuna Neden Olan İlaçlar ve Ajanlar Drugs and Agents that Cause Osteonecrosis of the Jaw. *Aydın Dental Journal*, 7(1), 1-20. https://doi.org/10.17932/iau.dental.2015.009/dental_v07i1001

