

Hemato-Onkoloji Hastalarında Çenelerin İlaç ile İlişkili Osteonekrozunun (MRONJ) Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi ile Değerlendirilmesi: Olgular Serisi

Evaluation of Medication-Associated Osteonecrosis of the Jaws (MRONJ) with Cone-Beam Computed Tomography in Hemato-Oncology Patients: Case Series

Doç. Dr. Umut Pamukçu

Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi,
Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı, Ankara
ORCID ID: 0000-0001-8356-8344

Geliş tarihi: 25.10.2022

Kabul tarihi: 22.01.2024

doi: 10.5505/yeditepe.2025.04875

Yazışma adresi:

Dr. Öğr. Üyesi Umut Pamukçu
Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi,
Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı
Adres: Emek Mah. Bişkek Cad. 1. Sokak No:4 06490
Çankaya/Ankara
Tel: 0 505 824 68 55 / 0 312 203 41 61
E-posta: dtumutpamukcu@gmail.com

ÖZET

Genel olarak antirezorptif ve antianjiyojenik ilaç kullanan hastalarda, çene kemiklerinde dental bir operasyona sekonder gelişebilen osteonekroz (Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw, MRONJ) klinik ve radyolojik bulguları olan, nadir ancak ciddi bir tablodur. Bu olgu serisinin amacı, MRONJ teşhisi almış hastaların demografik özellikler ve medikal anamnez bilgileri ile birlikte konik ışınli bilgisayarlı tomografi (KİBT) bulgularının sunulmasıdır. Yaş ortalaması 62,7 olan 23 MRONJ hastasının %52,2'si kadın %47,8'i erkekti. Hastaların %4,3'ü denosumab kullanırken %95,7'si bifosfonat kullanmaktaydı. Multiple myelom, prostat ve meme kanseri en sık primer hastalıklardı (%21,7). Vakaların %65,2'sinde sadece mandibulada, %21,7'sinde sadece maksillada ve %8,7'sinde her iki çenede de MRONJ mevcuttu. Mandibulada sadece posteriorda gözlenen MRONJ, maksilladaki 7 olgunun 2'sinde anteriorda gözlemlendi. KİBT görüntülerin tümünde tespit edilen destrüksiyon, sekestrum ve osteolizis MRONJ için patognomik radyolojik bulgularıdır. Mandibuladaki olguların %55,6'sında mandibular kanal, maksilladaki olguların ise %57,1'inde maksiller sinüs tutulumu vardı. Patolojik fraktür sadece mandibulada ve hastaların %26,1'inde tespit edildi. Sonuç olarak, MRONJ, genelde kanser hastalarında, diş çekimi gibi travmatik cerrahi bir operasyona sekonder ve mandibular lokasyonlu, radyolojik olarak ise destrüksiyon, sekestrum ve osteolizis ile gözlenmektedir.

Anahtar Kelimeler: MRONJ, çene, radyoloji.

ABSTRACT

Osteonecrosis, which may develop secondary to a dental operation in the jaw bones in patients using antiresorptive and antiangiogenic drugs, (Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw, MRONJ) is a rare but serious condition with clinical and radiological findings. The purpose of this case series is to present the cone beam computed tomography (CBCT) findings together with demographic characteristics and medical history information of patients diagnosed with MRONJ. 52.2% were female and 47.8% were male of 23 MRONJ patients with a mean age of 62.7 years. While 4.3% of the patients were using denosumab, 95.7% were using bisphosphonates. Multiple myeloma, prostate and breast cancer were the most common primary diseases (21.7%). MRONJ was present only in the mandible in 65.2% of the cases, in the maxilla only in 21.7%, and in both jaws in 8.7%. MRONJ, which was observed only posteriorly in the mandible, was observed anteriorly in 2 of 7 cases in the maxilla. Destruction, sequestrum, and osteolysis detected on all CBCT images were pathognomonic radiological findings for MRONJ. There was mandibular canal involvement in 55.6% of cases in the mandible, and maxillary sinus involvement in 57.1% of cases in the maxilla. Pathological fracture was detected only in the mandible and in 26.1% of the patients. In conclusion, MRONJ is generally

observed in cancer patients with mandibular location secondary to a traumatic surgical operation such as tooth extraction, and radiologically with destruction, sequestrum and osteolysis.

Keywords: MRONJ, jaw, radiology.

GİRİŞ

Bisfosfonatlar, hidroksiapatit için yüksek afinite ile karakterize ve osteoklastları baskılayarak kemiğin yeniden şekillenme (turn-over) kapasitesini sınırlayan pirofosfat analoglarıdır.¹ Bisfosfonatlar genel olarak kemik metastazlarıyla ilişkili malignite hiperkalsemisi, omurilik sıkışması ve patolojik kırıklara neden olan solid tümörler (meme, prostat ve akciğer kanseri) ve multipl miyelom'da (MM) kemikteki yıkımı en aza indirmek için kullanılan antirezorptif ilaçlardır.² Bisfosfonatlar ayrıca osteoporoz ve osteopeni hastalarında frajilite kırıklarını önlemek için, ve Paget hastalığı ve osteogenezis imperfekta gibi diğer metabolik kemik hastalıklarında da etkin şekilde kullanılırlar.³⁻⁵ Bisfosfonatların intravenöz (IV) formda kullanımlarında daha sık gözlenen önemli ve yaygın yan etkilerden biri çene kemiklerinde ortaya çıkan osteonekroz (çenenin bisfosfonatla ilişkili osteonekrozu [Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw, BRONJ]) literatürde ilk defa 2003 yılında bildirilmiştir.⁶ Son zamanlarda, diğer antirezorptif ilaçlar; RANKL inhibitörü olarak kullanılan monoklonal antikolar (denosumab [DMB]), antianjiyogenik (bevacizumab, sorafenib, pazopanib ve axitinib gibi) ve mTOR'u hedefleyen ilaçlar (everolimus gibi) ve TNF-alfa inhibitörü adalimumab'ın da çene kemiklerindeki osteonekroza neden olduğu bildirilmiştir.^{2,7} Bu nedenle American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) 2014 yılında "BRONJ" terimini "çenenin ilaçla ilişkili osteonekrozu (Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw, MRONJ)" olarak güncellemiştir.² MRONJ, primer olarak maksillofasiyal bölgedeki çene kemiklerini ve sekonder olarak ilişkili kemikleri etkileyebilen, nadir görülen ancak ciddi komplikasyonlara sebep olabilen klinik ve radyolojik bir tablodur. Panoramik radyograflar MRONJ riski altındaki hastalar için iyi bir genel bakış ve erken gösterge sağlayabilirken, küçük değişiklikleri tespit etme konusundaki düşük hassasiyetleri nedeniyle daha erken belirtileri tespit etme konusunda yetersiz kalabilirler.⁸ Bunun yerine mandibular kortikal ve lamina durada kalınlaşma, osteoskleroz ve osteolizin görülebildiği bu hastalarda konik ışınli bilgisayarlı tomografi (KİBT) önerilmiştir.⁹ Panoramik radyograflar ile kıyaslandığında üç boyutlu görüntülemenin, MRONJ teşhisinde daha üstün olduğu desteklenmektedir.^{10,11} MRONJ olgu tanımı aşağıdaki unsurları içerir:²

- Tek başına veya immün modülatörler veya antianjiyogenik ilaçlarla kombine antirezorptif tedavi görmüş olmak veya halen görüyor olmak.

- Maksillofasiyal bölgede sekiz haftadan uzun süredir devam eden açığa çıkmış kemik veya intraoral veya ekstraoral fistül yoluyla problemlenabilen kemik.

- Çeneleri etkileyebilecek radyasyon tedavisi veya metastaz öyküsü olmaması.

Patofizyolojisi tam olarak anlaşılmamasına rağmen, diş çekimi, kronik travmaya neden olan dental protez vuruğu, dental implant uygulaması ve peri-implantitis, periodontal ve periapiikal hastalıklar gibi genelde herhangi bir komplikasyona neden olmayan enfeksiyon odaklarının, antirezorptif ilaç kullananlarda MRONJ gelişimi için önemli risk faktörleri olduğu bilinmektedir.¹² Kötü ağız hijyeni ve biyofilm ile ilişkili enfeksiyon varlığında, herhangi bir dental tedavi uygulanmayan hastalarda da, spontan olarak MRONJ gelişebilmektedir.^{13,14}

Bu olgu serisinin amacı, medikal anamnez, klinik ve radyolojik bulguları doğrultusunda MRONJ teşhisi almış hastaların demografik özellikler ve medikal anamnez bilgilerine ilaveten KİBT görüntülerinden elde edilen radyolojik bulguların değerlendirilerek sunulmasıdır.

OLGULAR

2017-2022 yılları arasında, Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı'nda MRONJ teşhisi konulmuş 23 hastanın demografik özellikleri, medikal anamnez ve radyolojik bulguları Tablo 1'de verildi.

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri, anamnez ve radyolojik bulgularının dağılımı.

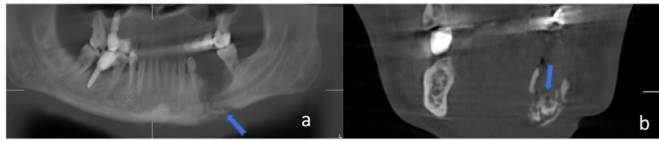
No	Cinsiyet	Yaş	Primer hastalık	Dental etken	Lokalizasyon	Radyolojik bulgu
1	Erkek	83	Prostat kanseri	Diş çekimi	Maksilla posterior	Destruksiyon, sequestrum, osteolizis, osteoskleroz, maksiller sinüs tutulumu
2	Kadın	55	MM	Diş çekimi	Mandibula posterior	Destruksiyon, sequestrum, osteolizis, osteoskleroz, mandibular kanal tutulumu
3	Erkek	50	Tiroid kanseri	Dental implant uygulaması	Mandibula posterior	Destruksiyon, sequestrum, osteolizis, osteoskleroz, mandibular kanal tutulumu, patolojik kırık
4	Kadın	66	MM	Dental protez vuruğu	Mandibula posterior	Destruksiyon, sequestrum, osteolizis, osteoskleroz
5	Kadın	89	Meme kanseri	Diş çekimi	Mandibula posterior	Destruksiyon, sequestrum, osteolizis, osteoskleroz, mandibular kanal tutulumu
6	Erkek	84	Prostat kanseri	Diş çekimi	Mandibula posterior	Destruksiyon, sequestrum, osteolizis, osteoskleroz, mandibular kanal tutulumu, patolojik kırık
7	Kadın	42	Meme kanseri	Diş çekimi	Mandibula posterior	Destruksiyon, sequestrum, osteolizis, osteoskleroz, mandibular kanal tutulumu
8	Kadın	85	Osteoporoz (Oral Bisfosfonat)	Periimplantitis	Mandibula posterior	Destruksiyon, sequestrum, osteolizis, osteoskleroz, mandibular kanal tutulumu
9	Kadın	66	Akciğer kanseri	Diş çekimi	Mandibula posterior	Destruksiyon, sequestrum, osteolizis, osteoskleroz
10	Kadın	52	Akciğer kanseri	Dental protez vuruğu	Mandibula posterior	Destruksiyon, sequestrum, osteolizis, osteoskleroz, maksiller sinüs tutulumu
11	Erkek	63	Prostat kanseri	Diş çekimi	Maksilla anterior	Destruksiyon, osteolizis, sequestrum
12	Erkek	56	Karaciğer kanseri	Dental protez vuruğu	Mandibula posterior	Destruksiyon, sequestrum, osteolizis, osteoskleroz, patolojik kırık
13	Kadın	59	Meme kanseri	Diş çekimi	Mandibula posterior	Destruksiyon, sequestrum, osteolizis, osteoskleroz
14	Erkek	58	MM	Diş çekimi	Mandibula posterior	Destruksiyon, sequestrum, osteolizis, osteoskleroz, mandibular kanal tutulumu
15	Kadın	62	Akciğer kanseri	Dental protez vuruğu	Maksilla anterior	Destruksiyon, sequestrum, osteolizis
16	Kadın	54	Meme kanseri	Diş çekimi	Mandibula posterior, maksilla posterior	Destruksiyon, sequestrum, osteolizis, osteoskleroz, maksiller sinüs tutulumu
17	Erkek	54	Nazofarenks kanseri	Diş çekimi	Maksilla posterior	Destruksiyon, sequestrum, osteolizis, maksiller sinüs tutulumu
18	Erkek	61	MM	Diş çekimi	Mandibula posterior	Destruksiyon, sequestrum, osteolizis, osteoskleroz
19	Erkek	62	Prostat kanseri	Diş çekimi	Mandibula posterior	Destruksiyon, sequestrum, osteolizis, osteoskleroz, mandibular kanal tutulumu, patolojik kırık
20	Kadın	50	Meme kanseri	Diş çekimi	Mandibula posterior, maksilla posterior	Destruksiyon, sequestrum, osteolizis, osteoskleroz
21	Erkek	59	MM	Diş çekimi	Mandibula posterior	Destruksiyon, sequestrum, osteolizis, osteoskleroz, mandibular kanal tutulumu, patolojik kırık
22	Erkek	65	Prostat kanseri	Diş çekimi	Mandibula posterior	Destruksiyon, sequestrum, osteolizis, osteoskleroz, mandibular kanal tutulumu, patolojik kırık
23	Kadın	68	Osteoporoz (Oral Denosumab)	Diş çekimi	Mandibula posterior	Destruksiyon, sequestrum, osteolizis, osteoskleroz

Mevcut hastalar, ilk muayene kliniğine ağız içi lezyon şikâyeti ile başvurmuş ve antirezortif ilaç kullanan hastalardır. İlk muayene kliniğindeki muayene ve anamnez bulguları, teşhis ve tedaviye yardımcı olacağı düşünülerek elde edilmiş KIBT görüntülerine dayanarak MRONJ teşhisi konulmuş bu hastaların görüntüleri retrospektif olarak incelenmiştir. Ağız, Diş ve Çene Radyoloji Kliniği'nde rutin prosedür olarak KIBT görüntüleme işlemi öncesi kurşun önlük giydirilmektedir. Radyasyondan korunma yöntemleri düzenli olarak uygulanmaktadır. Radyolojik inceleme yapılacak her hastadan imzalı onam formu alınmaktadır. Hastalardan elde edilen bulguların deskriptif analizi Tablo 2'de verildi.

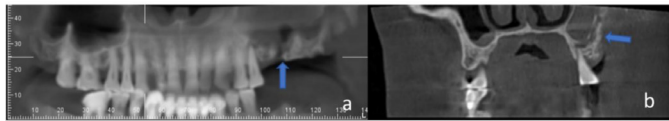
Tablo 2. Bulguların deskriptif analizi.

Yaş (ortalama)	62,74	N (%)
Cinsiyet	Kadın	12 (52,2)
	Erkek	11 (47,8)
İlaç kullanım formu	Oral	2 (8,7)
	IV	21 (91,3)
Primer hastalık	Osteoporöz	2 (8,7)
	MM	5 (21,7)
	Prostat kanseri	5 (21,7)
	Meme kanseri	5 (21,7)
	Akciğer kanseri	3 (13,0)
	Tiroid kanseri	1 (4,3)
	Karaciğer kanseri	1 (4,3)
	Nazofarenks kanseri	1 (4,3)
Predispozan dental etken	Diş çekimi	17 (73,9)
	Dental protez vuruğu	4 (17,4)
	Dental implant	2 (8,7)
Lokalizasyon	Mandibula anterior	0 (0,0)
	Mandibula posterior	18 (78,3)
	Maksilla anterior	2 (8,7)
	Maksilla posterior	5 (21,7)
Vital yapı tutulumu	Mandibula kanal	10 (55,6)
	Maksiller sinüs	4 (57,1)
Radyolojik bulgu	Destruksiyon	23 (100,0)
	Sekestrum	23 (100,0)
	Osteolizis	23 (100,0)
	Osteoskleroz	19 (82,6)
	Patolojik fraktür	6 (26,1)

Mandibula ve maksillada gözlenen 2 adet MRONJ olgusunun KIBT görüntüleri Resim 1 ve Resim 2'de verildi. Çene kemiklerinde gözlenen osteonekroz bölgeleri oklar ile gösterildi (Resim 1a'daki patolojik fraktür hattına, Resim 2a, 2b ve 2c'deki maksiller sinüs tutulumuna dikkat ediniz).



Resim 1. a) KIBT Reformat panoramik görüntüsü, **b)** KIBT koronal kesit görüntüsü, **c)** KIBT sagittal kesit görüntüsü, **d)** KIBT aksiyal kesit görüntüsü (Mandibula).



Resim 2. a) KIBT Reformat panoramik görüntüsü, **b)** KIBT koronal kesit görüntüsü, **c)** KIBT sagittal kesit görüntüsü, **d)** KIBT aksiyal kesit görüntüsü (Maksilla).

TARTIŞMA

Literatürde, yaş ve cinsiyetin MRONJ için risk faktörleri olup/olmadığı ile ilişkili veriler değişkenlik göstermektedir. Çoğu çalışmada dengeli bir dağılımdan söz edilirken, kadınların daha fazla etkilendiğini rapor eden çalışmalar da mevcuttur.^{15,16} Kadınlarda MRONJ'un daha fazla izlendiğini belirten çalışmalar, durumu etken ilaçların kadınlarda daha fazla endikasyonu (örneğin osteoporoz, meme kanseri) olması ile ilişkilendirmiştir.¹⁷ Yaş ile ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada, bifosfonatlar ile tedavi edilen 24 yaşın altındakilerin, uzun tedavi sürelerinden sonra bile MRONJ için herhangi bir risk göstermediği belirtilmiştir.¹⁸ Bu olgu serisinde, literatürdeki çoğu çalışmayla uyumlu şekilde, cinsiyet dağılımı dengeli ve yaş ortalaması yüksekti.

Kemiği güçlendirmek veya kaybını önlemek için kullanılan bifosfonatlar ve DMB gibi antirezortif ilaçlar, osteoklast oluşumu, farklılaşması veya işlevi üzerindeki etkilerinden dolayı MRONJ için yüksek risk oluşturur. Her ne kadar MRONJ'a sebep olan ilaçlar arasında ön plana çıkan ilaç IV formda kullanılan bifosfonatlar olsa da MRONJ'un DMB kullanıcıları arasındaki prevalansı, kemik rezorpsiyonunu inhibe etmesi nedeniyle, en az bifosfonat kullanıcıları kadar yüksektir.^{19,20} Oral bifosfonat kullanan osteoporoz hastalarında MRONJ riski %0,001-%0,4 aralığındadır.²¹ IV formda kullanan kanser hastalarında ise bu risk 10 kat daha yüksektir (%0,4-%6,9).^{21,22} MRONJ en sık meme kanseri, prostat kanseri ve MM'lu hastalarda gözlenmektedir.²³ Bunun nedeninin, bu hasta grubunda IV bifosfonat kullanımının çok yaygın olması gösterilmektedir. Burada incelenen 23 olgu arasında literatür ile uyumlu olarak MM, prostat kanseri ve meme kanseri MRONJ'un gözlemlendiği en sık primer hastalıklardı (%21,7). Önceki çalışmalara benzer şekilde olguların çoğu IV formda bifosfonat kullanan kanser hastaları iken (%91,3), osteoporoz nedeniyle oral bifosfonat (%4,3) ve DMB (%4,3) kullanan hastaların oranı eşit ve görece çok düşüktü.

Dentoalveolar girişimsel tedaviler ve özellikle diş çekimi gibi cerrahi operasyonlar, MRONJ'a sebep olan en yaygın predispozan dental etkenlerdir. Çoğu çalışma, MRONJ gelişen hastalarda diş çekiminin %62-%82 arasında değişen oranlarda etken olduğunu bildirmektedir.^{15,24,25} Dental implant, endodontik ve periodontal tedavilerde MRONJ gelişme riski ise tam olarak bilinmemektedir.²⁶ Ancak, spesifik olarak DMB kullanan hastalara dental implant uygulandığında MRONJ gelişme riskinin %0,5 olduğu rapor edilmiştir.²⁷ Girişimsel operasyonlar dışında, bifosfonat kullanan kanser hastalarında dental protez kullanımının da MRONJ riskini arttırdığı bildirilmiştir.¹⁷ IV formda bifosfonat kullanan 1621 kanser hastasının incelendiği bir çalışmada, protez kullanıcıları arasında MRONJ riskinin iki kat arttığı bildirilmiştir.²⁸ Bu çalışmada, literatürle uyumlu şekilde, öne çıkan predispozan

dental etken, diş çekimiydi (%73,9). Genel olarak "protez vuruğu" olarak adlandırılan ve dental protezlerin alveolar kretlerde neden olduğu kronik travma ve ilişkili enfeksiyonun MRONJ'a neden olduğu olgu sayısı da azımsanmayacak seviyede idi (%17,4). Dental implant uygulaması ve implant komplikasyonu ile ilişkili olgu sayısı ise en düşük orana sahipti (%8,7).

MRONJ'un mandibulada (%75) ortaya çıkma olasılığının maksilladan (%25) daha yüksek olduğu, her iki çenede de aynı anda (%4,5) ortaya çıkmasının ise çok nadir olduğu bildirilmiştir.^{15,24} Bu olgu serisinde literatürle uyumlu bir şekilde olguların %65,2'sinde sadece mandibulada, %21,7'sinde sadece maksillada ve %8,7'inde her iki çenede aynı anda MRONJ gözlemlendi. MRONJ baskın bir şekilde posterior bölgede gözlemlenirken (%92,0), anterior bölgede sadece maksillada (%8,0) gözlemlendi. Bunun nedeni, çenelerin farklı spongios kemik mimarisine ve kanlanmaya sahip olması gösterilmektedir.

Literatürde, MRONJ'un radyolojik bulgularının spesifik olmaması ve başka inflamatuvar veya tümöral lezyonlar ile benzerlik göstermesi nedeniyle karakteristik radyolojik özelliklerinin araştırıldığı ve tanımlandığı çok fazla çalışma yoktur. AAOMS tarafından önerilen MRONJ evreleme sistemi, hastaların klinik belirtilerin baz alındığı ancak radyolojik değerlendirmeyi içermeyen bir sistemdir.² Erken evredeki radyolojik bulgu olarak; merkezinde kötü sınırlı osteolitik alanların olduğu, çevresel kemikte ise skleroz ve destrüksiyonların izlendiği radyolüsent/radyopak (mikst) lezyon izlenir. İleri evrelerde kronik osteomyelitin klasik görünümü ile uyumlu olarak; lezyonun merkezinde radyopak sekestrum oluşumu, sekestrumun çevresinde kötü sınırlı radyolüsent alan, çevresel kemikte yaygın ve yoğun skleroz, kortikal kemikte destrüksiyon ve patolojik fraktür izlenir. Diffüz osteoskleroz, kortikal kemik destrüksiyonu, osteolizis, periost reaksiyonu ve kemik fistülleri lezyonun yaygınlığını ve ulaştığı bölgeleri gösteren bulgulardır.²⁹

KIBT ile gözlenebilen radyografik bulgular;³⁰

- Kronik periodontal hastalığa bağlanamayan alveolar kemik kaybı (osteolizis) ve çevresindeki kemik yoğunluğun artması (osteoskleroz),
- Alveolar kretteki kortikal kemikte yıkım (destrüksiyon),
- Alveolar krette ve komşu kemiklere uzanabilen açıkta kalan nekrotik kemik (sekestrum),
- Patolojik fraktür,
- Mandibulada mental foramen ve mandibular kanal, maksillada maksiller sinüs ve nazal fossa (Oral-antral/oral-nazal ilişki) gibi vital yapıların tutulumu şeklinde sıralanabilir.

Bu olgu serisinde incelenen hastalara ait KIBT görüntüleri tümünde tespit edilen destrüksiyon, sekestrum ve os-

teolizis MRONJ için patognomik radyolojik bulgulardır. Mandibuladaki tüm MRONJ olgularında osteoskleroz gözlemlenirken, maksillada sadece 1 (%14,3) hastada gözlemlendi. Aradaki bu farkın mandibula ve maksillanın farklı kemik mimarisine sahip olması, maksillada trabekülasyonun daha seyrek ve kemik iliği boşluklarının daha geniş olmasından kaynaklandığı söylenebilir. Hastaların yarısından çoğunda mandibular kanal (%55,6) ve maksiller sinüs (%57,1) gibi vital yapı tutulumu vardı. Patolojik fraktür sadece mandibulada ve hastaların %26,1'inde tespit edildi.

SONUÇ

Sonuç olarak, bu çalışmadan elde edilen bulgular, MRONJ tablosunun genelde kanser hastalarında, diş çekimi gibi travmatik bir dental operasyona sekonder ve mandibulada gözlemlendiğini ortaya koyarken, radyolojik olarak ise destrüksiyon, sekestrum ve osteolizisin tabloya her zaman eşlik eden bulgular olduğunu ortaya koymaktadır.

KAYNAKLAR

1. Pozzi S, Vallet S, Mukherjee S, Cirstea D, Vaghela N, et al. High-dose zoledronic acid impacts bone remodeling with effects on osteoblastic lineage and bone mechanical properties. Clin Cancer Res 2009; 15: 5829-5839.
2. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw-2014 Update. J Oral Maxillofac Surg 2014; 72: 1938-1956.
3. Gossiel F, Paggiosi MA, Naylor KE, McCloskey EV, Walsh J, et al. The effect of bisphosphosphonates on bone turnover and bone balance in postmenopausal women with osteoporosis: The T-score bone marker approach in the TRIO study. Bone 2020; 131: 115158.
4. Delmas PD, Meunier PJ. The management of Paget's disease of bone. N Engl J Med 1997; 336: 558-566.
5. Letocha AD, Cintas HL, Troendle JF, Reynolds JC, Cann CE, et al. Controlled trial of pamidronate in children with types III and IV osteogenesis imperfecta confirms vertebral gains but not short-term functional improvement. J Bone Miner Res 2005; 20: 977-986.
6. Marx R, Ruggiero S, Merotra B, Rosenberg T, Engroff S. Osteonecrosis (ONJ). Int J Oral Maxillofac Surg 2003; 61: 1115-1118.
7. Cassoni A, Romeo U, Terenzi V, Della Monaca M, Rajabork Zadeh O, et al. Adalimumab: Another Medication Related to Osteonecrosis of the Jaws? Case Rep Dent 2016; 2016: 2856926.
8. Wongratwanich P, Shimabukuro K, Konishi M, Nagasaki T, Ohtsuka M, et al. Do various imaging modalities provide potential early detection and diagnosis of medi-

cation-related osteonecrosis of the jaw? A review. *Dento-maxillofac Radiol* 2021; 50: 20200417.

9. Barragan-Adjemian C, Lausten L, Ang D, Johnson M, Katz J, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: model and diagnosis with cone beam computerized tomography. *Cells Tissues Organs* 2009; 189: 284-288.

10. Stockmann P, Hinkmann FM, Lell MM, Fenner M, Vairaktaris E, et al. 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. *Clin Oral Invest* 2010; 14: 311-317.

11. Bianchi SD, Scoletta M, Cassione FB, Migliaretti G, Mozzati M. Computerized tomographic findings in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007; 104: 249-258.

12. Barasch A, Cunha-Cruz J, Curro FA, Hujoel P, Sung AH, et al. Risk factors for osteonecrosis of the jaws: a case-control study from the CONDOR dental PBRN. *J Dent Res* 2011; 90: 439-444.

13. Vandone A, Donadio M, Mozzati M, Ardine M, Polimeni M, et al. Impact of dental care in the prevention of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a single-center clinical experience. *Ann Oncol* 2012; 23: 193-200.

14. Sedghizadeh PP, Kumar SK, Gorur A, Schaudinn C, Shuler CF, et al. Microbial biofilms in osteomyelitis of the jaw and osteonecrosis of the jaw secondary to bisphosphonate therapy. *J Am Dent Assoc* 2009; 140: 1259-1265.

15. Saad F, Brown JE, Van Poznak C, Ibrahim T, Stemmer SM, 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: 1341-1347.

16. Yamazaki T, Yamori M, Ishizaki T, Asai K, Goto K, et al. Increased incidence of osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in patients treated with bisphosphonates: a cohort study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2012; 41: 1397-1403.

17. Kyrgidis A, Vahtsevanos K, Koloutsos G, Andreadis C, Boukovinas I, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a case-control study of risk factors in breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4634-4638.

18. Duarte NT, Rech BO, Martins IG, Franco JB, Ortega KL. Can children be affected by bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw? A systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2020; 49: 183-191.

19. Lacey DL, Boyle WJ, Simonet WS, Kostenuik PJ, Dougall WC, et al. Bench to bedside: elucidation of the OPG-RANK-RANKL pathway and the development of denosumab. *Nat Rev Drug Discov* 2012; 11: 401-419.

20. Limones A, Saez-Alcaide LM, Diaz-Parreno SA, Helm

A, Bornstein MM, et al. Medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) in cancer patients treated with denosumab VS. zoledronic acid: A systematic review and meta-analysis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2020; 25: e326-e336.

21. Kawahara M, Kuroshima S, Sawase T. Clinical considerations for medication-related osteonecrosis of the jaw: a comprehensive literature review. *Int J Implant Dent* 2021; 7: 47.

22. Raje N, Terpos E, Willenbacher W, Shimizu K, Garcia-Sanz R, et al. Denosumab versus zoledronic acid in bone disease treatment of newly diagnosed multiple myeloma: an international, double-blind, double-dummy, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2018; 19: 370-381.

23. Abu-Id MH, Warnke PH, Gottschalk J, Springer I, Wiltfang J, et al. "Bis-phossy jaws" - high and low risk factors for bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. *J Craniomaxillofac Surg* 2008; 36: 95-103.

24. Hallmer F, Andersson G, Gotrick B, Warfvinge G, Anderud J, et al. Prevalence, initiating factor, and treatment outcome of medication-related osteonecrosis of the jaw-a 4-year prospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2018; 126: 477-485.

25. Aljohani S, Fliefel R, Ihbe J, Kuhnisch J, Ehrenfeld M, et al. What is the effect of anti-resorptive drugs (ARDs) on the development of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) in osteoporosis patients: A systematic review. *J Craniomaxillofac Surg* 2017; 45: 1493-1502.

26. McGowan K, McGowan T, Ivanovski S. Risk factors for medication-related osteonecrosis of the jaws: A systematic review. *Oral Dis* 2018; 24: 527-536.

27. Watts NB, Grbic JT, Binkley N, Papapoulos S, Butler PW, et al. Invasive Oral Procedures and Events in Postmenopausal Women With Osteoporosis Treated With Denosumab for Up to 10 Years. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104: 2443-2452.

28. Vahtsevanos K, Kyrgidis A, Verrou E, Katodritou E, Triaridis S, et al. Longitudinal cohort study of risk factors in cancer patients of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5356-5362.

29. Ruggiero SL, Dodson TB, Aghaloo T, Carlson ER, Ward BB, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws-2022 Update. *J Oral Maxillofac Surg* 2022; 80: 920-943.

30. Berg BI, Mueller AA, Augello M, Berg S, Jaquiere C. Imaging in Patients with Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaws (MRONJ). *Dent J (Basel)* 2016; 4(3): 29.