

T.C.  
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ  
AĞIZ DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**İLACA BAĞLI ÇENELERDE GÖRÜLEN İLERİ EVRE  
OSTEONEKROZUN TEDAVİSİNDE PENTOKSİFİLİN VE  
TOKOFEROL MEDİKAL TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİNİN  
RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Mehmet DEMİRAY

DİŞ HEKİMLİĞİNDE UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN  
Doç. Dr. Mehmet Ali ALTAY

2023 – ANTALYA

**T.C.**  
**AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ**  
**DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ**  
**AĞIZ DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**İLACA BAĞLI ÇENELERDE GÖRÜLEN İLERİ EVRE  
OSTEONEKROZUN TEDAVİSİNDE PENTOKSİFİLİN VE  
TOKOFEROL MEDİKAL TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİNİN  
RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Mehmet DEMİRAY**

**DİŞ HEKİMLİĞİNDE UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN**  
**Doç. Dr. Mehmet Ali ALTAY**

**2023 – ANTALYA**

## ONAY SAYFASI

Mehmet DEMİRAY tarafından sunulan bu çalışma jürimiz tarafından **oy birliği / oy çokluğu** ile Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalında Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir. ..../...../.....

**İmza**

Üye

: .....

.....

(Ünvanı, Adı Soyadı) (Üniversite)

Üye

: .....

.....

(Ünvanı, Adı Soyadı) (Üniversite)

Üye

: .....

.....

(Ünvanı, Adı Soyadı) (Üniversite)

Bu tez ..../...../..... tarih ve ..../..... sayılı Yönetim Kurulu kararıyla belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

**Diş Hekimliği Fakültesi**

**Kurum Yöneticisi**

## **ETİK BEYAN**

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı beyan ederim.

**Mehmet DEMİRAY**

## TEŞEKKÜR

Başladığım ilk günden itibaren; elimden tutan, her düştüğümde yeniden ayağa kaldıran, yaptığım her hatanın bu yolcuğun bir durağı olduğunu hatırlatan, bana öğreten ve hatta benimle öğrenen, mesleki tecrübesini tüm kibarlığıyla bana aktaran, hayata dair görüşüyle ufkumu açan, hayatımın her alanında desteğine yürekten inandığım kıymetli hocam Doç. Dr. Mehmet Ali Altay’a,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, desteğini her zaman yanımda hissettiğim, bana emeği geçen Akdeniz Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Göksel Şimşek Kaya, Doç. Dr. Alper Sindel, Doç. Dr. Cennet Neslihan Eroğlu ve Dr. Öğr. Üyesi Öznur Özalp’e, kıdemlilerim Emre Muslu, Canan Öztürk ve Nelli Yıldırım’ı,

Hayatım boyunca beni her yönden destekleyen anneme, babama ve kardeşlerime,

Teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZET

**Amaç:** İlaça bağlı çenelerde görülen osteonekrozun (MRONJ) tedavisinde standart bir protokol belirlenememiştir. Bu hasta grupları; yaşam kalitesi düşmüş, beslenme alışkanlıkları bozulmuş, sosyal ilişkileri kötüleşen, ağrı ve enfeksiyonla birlikte ötenaziye düşünebilecek durumda kliniklere başvurmaktadır. Literatürde MRONJ hastaları için pentoksifilin ve tokoferol (PENTO) medikal tedavisinin olumlu sonuçlarını gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Bu tez çalışmasının amacı ilaca bağlı çenelerde görülen ileri evre (Amerikan Ağız ve Çene Cerrahları Birliği- AAOMS Evre II- III) osteonekrozun tedavisinde PENTO medikal tedavisinin etkinliğini retrospektif olarak değerlendirmektir.

**Yöntem:** AAOMS Evre II-III MRONJ tanısı koyulan hastalara kliniğimize başvurdıkları andan itibaren gerekli konsültasyonlar sonrasında PENTO medikal tedavisi başlanıp, klinik ve radyolojik kayıtları alınmıştır. Daha sonra tedavileri gerçekleştirilen hastaların pre-operatif ve post-operatif kayıtları klinik ve radyolojik olarak değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Hastaların çoğunda primer, bir kısmında sekonder iyileşme görülmüştür. Üç hastada ise lezyonlar stabil kalmıştır. Takip süreleri boyunca tekrarlayan lezyon gözlenmemiştir.

**Sonuç:** Elde edilen sonuçlar; önerilen yaklaşımın MRONJ hastalarının tedavi protokolünde göz önünde bulundurularak hasta yararına uygun bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilebileceğine işaret etmektedir. Bu çalışma, gelecekte daha yüksek sayıda örneklemelerle yapılacak olan kontrollü klinik çalışmalara temel niteliği oluşturabilir ve ileri evre MRONJ'un ideal tedavisi üzerinde bir fikir birliğine varılmasına yardımcı olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** osteonekroz, MRONJ, pentoksifilin, tokoferol, PENTO

## ABSTRACT

**Objective:** There is no standardized protocol for the treatment of medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ). These patients are admitted to clinics with decreased quality of life, impaired oral functions, worsening social relations, pain and infection and may consider euthanasia. There are studies in the literature reporting favorable outcomes of pentoxifylline and tocopherol (PENTO) medical treatment for MRONJ patients. The aim of this thesis was to retrospectively evaluate the efficacy of PENTO medical therapy supporting in the treatment of medication-related advanced (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons- AAOMS Stage II- III) osteonecrosis of the jaws.

**Method:** Patients diagnosed with AAOMS Stage II-III MRONJ were started on PENTO medical treatment after relevant consultations. Clinical and radiologic records were obtained. Pre-operative and post-operative records of the treated patients were evaluated clinically and radiologically.

**Results:** Primary healing was observed in most patients and secondary healing in some. Lesions remained stable in three patients. No recurrent lesions were observed during the follow-up period.

**Conclusion:** The obtained results indicate that the proposed approach can be considered in the treatment protocol of MRONJ that is for the benefit of patients. This study may serve as a basis for future controlled clinical trials with larger samples and aid in reaching a consensus in the ideal management of MRONJ.

**Key words:** osteonecrosis, MRONJ, pentoxifylline, tocopherol, PENTO

## İÇİNDEKİLER

|                                           |     |
|-------------------------------------------|-----|
| <b>ÖZET</b>                               | i   |
| <b>ABSTRACT</b>                           | ii  |
| <b>İÇİNDEKİLER</b>                        | iii |
| <b>SİMGELER ve KISALTMALAR</b>            | v   |
| <b>ŞEKİLLER</b>                           | vii |
| <b>TABLolar</b>                           | ix  |
| <b>1. GİRİŞ</b>                           | 1   |
| <b>2. GENEL BİLGİLER</b>                  | 4   |
| 2.1. MRONJ Tanımı ve Tarihçesi            | 4   |
| 2.2. MRONJ Patofizyolojisi                | 5   |
| 2.3. MRONJ Epidemiyolojisi                | 7   |
| 2.4. MRONJ Evrelendirilmesi               | 8   |
| 2.5. MRONJ Tedavi Yaklaşımları            | 9   |
| 2.5.1. Cerrahi İçermeyen Tedavi Yaklaşımı | 10  |
| 2.5.2. Cerrahi Tedavi Yaklaşımı           | 11  |
| 2.6. Trombositten Zengin Fibrin           | 12  |
| 2.7. Pentoksifilin                        | 13  |
| 2.8. Tokoferol                            | 14  |
| 2.9. PENTO Protokolü                      | 15  |
| <b>3. GEREÇ ve YÖNTEM</b>                 | 16  |
| 3.1. Gereçler                             | 16  |
| 3.1.1. Pentoksifilin ve Tokoferol         | 16  |
| 3.2. Yöntem                               | 17  |
| 3.2.1. Hasta Seçimi ve Tedavi Planı       | 17  |

|                             |    |
|-----------------------------|----|
| 3.2.2. Cerrahi İşlem        | 19 |
| <b>4. BULGULAR</b>          | 21 |
| 4.1. Olgu Örnekleri         | 26 |
| 4.1.1. Evre 2 MRONJ Olgusu  | 26 |
| 4.1.2. Evre 3 MRONJ Olgusu  | 31 |
| <b>5. TARTIŞMA</b>          | 36 |
| <b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER</b> | 42 |
| <b>KAYNAKLAR</b>            | 43 |

## SİMGELER ve KISALTMALAR

**ONJ:** Çene osteonekrozu

**ORN:** Osteoradyonekroz

**BP:** Bifosfonat

**BRONJ:** Bifosfonatla ilişkili çene osteonekrozu

**DMB:** Denosumab

**ARONJ:** Antirezorptif ilaca bağlı çene osteonekrozu

**AAOMS:** Amerikan Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Derneği

**MRONJ:** İlaça bağlı çenelerde görülen osteonekroz

**PENTO:** Pentoksifilin ve Tokoferol

**FDA:** Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi- United States Food and Drug Administration

**Anti-TNF $\alpha$ :** Anti-tümör nekroz faktör alfa

**TNP:** Tek nükleotid polimorfizmi

**SIRT1:** Sirtuin-1

**PPAR gama:** Peroksizom proliferatör ile aktive olan reseptör gama

**CYP2C8:** Sitokrom P4502C8

**TZF:** Trombositten zengin fibrin

**PDE:** Fosfodiesteraz

**cAMP:** Siklik adenosin-3,5-monofosfat

**cGMP:** Siklik guanozin-3,5-monofosfatı

**IL-1:** İnterlökin 1

**LDL:** Düşük yoğunluklu lipoprotein

**i.m.:** İntramusküler

**mg:** Miligram

**i.u.:** Uluslararası ünite

**CA:** Kanser

**I.v.:** İntravenöz

**S.c.:** Subkütan

**Ant.:** Anterior

**Post.:** Posterior

**PDL:** Periodontal ligament

**LD:** Lamina dura



## ŞEKİLLER

|                                                                                                  |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Şekil 3.1</b> Trentilin Retard 400 mg tablet                                                  | 16 |
| <b>Şekil 3.2</b> Evicap 400 I.U. kapsül                                                          | 17 |
| <b>Şekil 4.1:</b> Evre 2 MRONJ hastasında pre-operatif intra oral görünüm (Olgu 1)               | 26 |
| <b>Şekil 4.2:</b> Evre 2 MRONJ hastasında pre-operatif radyolojik görünüm (Olgu 1)               | 27 |
| <b>Şekil 4.3:</b> Evre 2 MRONJ hastasında intra-operatif intra oral görünüm (Olgu 1)             | 27 |
| <b>Şekil 4.4:</b> Evre 2 MRONJ hastasında sekestrektomi sonrası intra oral görünüm (Olgu 1)      | 28 |
| <b>Şekil 4.5:</b> Evre 2 MRONJ hastasından çıkartılan sekestr (Olgu 1)                           | 28 |
| <b>Şekil 4.6:</b> Evre 2 MRONJ hastasına sekestrektomi sonrası TZF uygulanması (Olgu 1)          | 29 |
| <b>Şekil 4.7:</b> Evre 2 MRONJ hastasında flebin primer kapatılması (Olgu 1)                     | 29 |
| <b>Şekil 4.8:</b> Evre 2 MRONJ hastasında post-operatif ikinci hafta intra oral görünüm (Olgu 1) | 30 |
| <b>Şekil 4.9:</b> Evre 3 MRONJ hastasının ilk başvurusunda intra oral görünüm (Olgu 2)           | 31 |
| <b>Şekil 4.10:</b> Evre 3 MRONJ hastasında pre-operatif radyolojik görünüm (Olgu 2)              | 31 |
| <b>Şekil 4.11:</b> Evre 3 MRONJ hastasında pre-operatif intra oral görünüm (Olgu 2)              | 32 |
| <b>Şekil 4.12:</b> Evre 3 MRONJ hastasında intra-operatif intra oral görünüm (Olgu 2)            | 32 |
| <b>Şekil 4.13:</b> Evre 3 MRONJ hastasında sekestrektomi sonrası intra oral görünüm (Olgu 2)     | 33 |
| <b>Şekil 4.14:</b> Evre 3 MRONJ hastasından çıkartılan sekestr (Olgu 2)                          | 34 |
| <b>Şekil 4.16:</b> Evre 3 MRONJ hastasında diş çekimi bölgesine TZF uygulaması (Olgu 2)          | 34 |

**Şekil 4.17:** Evre 3 MRONJ hastasında flebin primer kapatılması (Olgu 2) 35

**Şekil 4.18:** Evre 3 MRONJ hastasında post-operatif ikinci hafta intra oral görünüm (Olgu 2) 35



## TABLÖLAR

|                                                                                                                                                                                                                           |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 4.1:</b> Çalışma grubunu oluşturan hastalarda; cinsiyet, yaş, sistemik hastalık, antirezorptif veya antianjiyojenik ilacın türü, veriliş yolu, dozu, süresi ve ilaç tedavisine ara verilip verilmediği           | 21 |
| <b>Tablo 4.2:</b> Çalışma grubunu oluşturan hastalarda MRONJ lezyonlarının lokalizasyonları, bağımsız lezyon sayısı ve etiyolojik faktörler                                                                               | 22 |
| <b>Tablo 4.3:</b> Çalışma grubunu oluşturan hastalarda MRONJ lezyonlarının klinik bulguları (ağrı, ödem, püy formasyonu, hiperemi) ve evrelendirme                                                                        | 23 |
| <b>Tablo 4.4:</b> Çalışma grubundaki hastalarda radyografik bulgular (sekestr formasyonu, iyileşmeyen diş çekim boşlukları, PDL aralığında daralma – lamina durada kalınlaşma, anatomik yapılarla ilişki) ve evrelendirme | 24 |
| <b>Tablo 4.5:</b> Çalışma grubundaki hastalarda, post-operatif dönemde iyileşme şekilleri, takip süreleri ve tekrarlayan / yeni oluşan lezyon varlığı                                                                     | 25 |

## 1. GİRİŞ

Osteonekroz; sıklıkla kemiğe giden kan akımının geçici veya kalıcı olarak bozulmasından kaynaklanan, kemiğin canlılığını yitirmesini ifade eder. Bozulmuş bir kan akışı, femur başı gibi uzun kemiklerde sıklıkla karşılaşılabilen kemiğin avasküler nekrozuna neden olur. Ortopedik alanda buna “aseptik nekroz”, “avasküler nekroz” veya “iskemik nekroz” denir. Oral ve maksillofasiyal alanda, radyasyon tedavisinden sonra sıklıkla çene osteonekrozu (ONJ) gelişebilir. Radyasyona bağlı osteoradyonekroz (ORN), hipoksik, hiposelüler ve hipovasküler lezyonlarla birlikte avasküler nekroz ile karakterizedir.<sup>(1, 2)</sup>

2003 yılında, nitrojen içeren bifosfonat (BP) uygulamasıyla ilgili olarak, “bifosfonatla ilişkili çene osteonekrozu” (BRONJ) olarak bilinen yeni bir ONJ tipi rapor edilmiştir. Femur başındaki avasküler nekroz gibi, buna da ilk olarak “çenenin avasküler nekrozu” adı verilmiştir,<sup>(3-5)</sup> çünkü ilk raporlar sırasında etiyolojik arka plan tam olarak anlaşılmamıştır. Çeşitli klinik ve deneysel çalışmalar, BP'lerin anjiyogenezi veya kemikteki kan akışını engellediğini açıklamıştır.<sup>(6-9)</sup> Bununla birlikte, BRONJ kalça veya diz eklemine olduğu gibi basitçe avasküler nekroz ise, bu nekrozun neden neredeyse yalnızca çenelerde geliştiğini açıklamak zordur.<sup>(10, 11)</sup> Ayrıca, BRONJ lezyonlarından alınan patolojik örnekler insanlarda veya hayvanlarda tamamen avasküler değildir.<sup>(12, 13)</sup> İlginç bir şekilde, BP uygulamasının femur başı avasküler nekrozunun tedavisi için potansiyel olarak faydalı olduğunu gösteren çeşitli klinik ve deneysel kanıtlar vardır.<sup>(14-16)</sup>

Denosumab (DMB) uygulamasından sonra çene osteonekrozu ile ilgili güncel raporların yayınlanmasından sonra “antirezorptif ilaca bağlı çene osteonekrozu” (ARONJ) terimi önermiştir. Bunu takiben, 2014 yılında Amerikan Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Derneği (AAOMS) “ilaca bağlı çenelerde görülen osteonekroz” (MRONJ) terimini önerdi. Bu değişiklik, antirezorptif (denosumab) ve antianjiyojenik ajanlar (bevacizumab, sunitinib, sorafenib, sirolimus) uygulamasından sonra artan ONJ raporlarını yansıtmaktadır.<sup>(17)</sup>

Antirezorptif veya antianjiyojenik ilaç kullanmış veya kullanmakta olmak, maksillofasiyal bölgede 8 haftadan daha uzun süredir mevcut olan, ekspoz kemik, intraoral veya ekstraoral fistül aracılığıyla sondalanabilen kemik varlığı, çene kemikleri bölgesinden radyoterapi hikayesi olmayan ve çene kemiklerine metastazı düşündürmeyen durumlar; MRONJ tanısını koyabilmek için mevcut olması gereken kriterlerdir.<sup>(17)</sup>

AAOMS tarafından 2014 yılında yayınlanan MRONJ evreleme bulguları, 2022 yılında yaptıkları güncellemede aynı kalmıştır. Bu evreler; risk grubu, 0, 1, 2 ve 3 olarak derecelendirilmiştir.<sup>(18)</sup>

MRONJ'un patofizyolojisinde; kemiğin yeniden şekillenmesinin inhibisyonu, inflamasyon veya enfeksiyon, anjiyogenez inhibisyonu, doğuştan veya edinilmiş immün disfonksiyonun yanı sıra genetik yatkınlığı içeren hipotezler öne çıkmaktadır.<sup>(17, 19)</sup>

AAOMS tarafından 2022 yılında yayınlanan güncellemede MRONJ tedavi protokolleri ise cerrahi içermeyen tedavi ve cerrahi tedaviler olarak sınıflandırılmıştır. Bu tedavilere destekleyici olarak hiperbarik oksijen tedavisi, ozon terapisi, teriparatid, pentoksifilin ve tokoferol (PENTO) medikal tedavisinin olduğu belirtilmiştir.<sup>(18)</sup>

Pentoksifilin başlangıçta Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi- United States Food and Drug Administration (FDA) tarafından iskemik kalp hastalığı ve aralıklı topallama gibi periferik arter hastalığının tedavisi için onaylanmıştır. Vazodilatasyonu artırarak, kan viskozitesini azaltarak ve eritrosit esnekliğini artırarak periferik kan akışını iyileştirmektedir. Ayrıca anti-tümör nekroz faktör alfa (anti-TNF $\alpha$ ) etkilerini indüklemekte, enflamasyonu inhibe etmekte ve fibrozisi azaltmaktadır. Tokoferol, oksidatif stres sırasında oluşan serbest radikal hasarını azaltan ve hücre membranını koruyan güçlü bir oksijen radikal temizleyicisidir. Ayrıca enflamasyonu ve dokularda oluşan fibrozisi azaltmaktadır. Pentoksifilin ile tokoferol birlikte kullanımlarında sağlanan sinerjistik etkileri sebebiyle nekrozla seyreden hastaların tedavisinde, uluslararası birçok klinisyen ve araştırma grupları tarafından kullanılmaktadır.<sup>(20)</sup>

Literatüre bakıldığında, MRONJ tedavisinde öngörülebilir ve tekrarlanabilir net bir tedavi protokolünün henüz belirlenememiş olduğu görülmektedir. Bu hasta grupları; yaşam kalitesi düşmüş, beslenme alışkanlıkları bozulmuş, sosyal ilişkileri kötüleşen, ağrı ve enfeksiyonla birlikte ötenaziye düşünebilecek durumda kliniklere başvurmaktadır. Yine güncel literatürde, MRONJ hastaları için PENTO medikal tedavisinin olumlu sonuçlarını gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmanın amacı, ilaca bağlı çenelerde görülen ileri evre (AAOMS Evre 2- 3) osteonekrozun tedavisinde PENTO medikal tedavisinin etkinliğini retrospektif olarak değerlendirmektir.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. MRONJ Tanımı ve Tarihçesi

19. yüzyılda fosfor endüstrisinde çalışan işçilerde, “phossy jaw” olarak isimlendirilen ilerleyici çene nekrozuyla karakterize bir hastalık ortaya çıkmıştır.<sup>(21)</sup> O dönemde fosfora maruz kalma varlığında, genellikle bir diş çekimini takiben iyileşmeyen ve ilerleyici, çene nekroz alanları olarak tanımlanmıştır. 1906 yılında beyaz fosforun kibrit endüstrisinde kullanımının yasaklanmasından sonra ortadan kaybolan bu tablo, daha sonra Marx ve arkadaşları tarafından bifosfonat ilişkili osteonekrozun bir formu olarak tanımlanmıştır.<sup>(22)</sup>

BRONJ, ilk kez 2003 yılında Marx, Migliorati ve diğer araştırmacılar tarafından yapılan eş zamanlı yayınlarla tanımlanmıştır.<sup>(4, 5, 23)</sup>

İlerleyen yıllarda BP’lerin çenelerde sebep olduğu bu duruma denosumab gibi antirezorptif<sup>(24-26)</sup> ve bevacizumab, sunitinib gibi antianjiyojenik<sup>(27-29)</sup> ilaçların da sebep olduğu bildirilmiştir. Osteonekroza sebep olduğu görülen başka ilaçların da tanımlanmasıyla 2014 yılında AAOMS tarafından MRONJ tanımı kullanılmaya başlanmıştır.<sup>(17)</sup>

MRONJ tanısını koyabilmek için mevcut olması gereken kriterler;

- Antirezorptif veya antianjiyojenik ilaç kullanmış veya kullanmakta olmak,
- Maksillofasiyal bölgede 8 haftadan daha uzun süredir mevcut olan, ekspoz kemik, intraoral veya ekstraoral fistül aracılığıyla sondalanabilen kemik varlığı,
- Çene kemikleri bölgesinden radyoterapi hikayesi olmayan ve çene kemiklerine metastazı düşündürmeyen durumlardır.<sup>(17)</sup>

2014 güncellemesinden bu yana, araştırmacılar çok sayıda ilaç ailesini MRONJ için risk faktörleri olarak belirtmiştir.<sup>(30-33)</sup> Bu ilaçlar arasında tirozin kinaz inhibitörleri (sunitinib), monoklonal antikorlar (bevacizumab), füzyon proteinleri (aflibercept), mTOR inhibitörleri (everolimus), radyofarmasötikler (radyum 223), seçici östrojen

reseptör modölatörleri (raloksifen) ve immünosupresanlar (metotreksat ve kortikosteroidler) bulunmaktadır.<sup>(18)</sup>

Literatürde MRONJ için başka adlandırmalar da yapılmıştır; “ilaç ilişkili çene osteonekrozu” (drug related osteonecrosis of the jaw-DRONJ), “ilaçların indüklediği çene osteonekrozu” (drug induced jaw osteonecrosis-DIONJ), “antirezortif ajanlarla ilişkili çene osteonekrozu” (antiresorptive agent related osteonecrosis of the jaw-ARONJ). Bunların arasında en sık kullanılmakta olan terim MRONJ’dur.<sup>(34-36)</sup>

## **2.2. MRONJ Patofizyolojisi**

2014'teki AAOMS yayınından bu yana hem klinik hem de özellikle klinik öncesi hayvan çalışmalarından MRONJ patofizyolojisine ilişkin önemli bilgiler elde edilmiştir. Hayvan çalışmalarının birtakım sınırlamaları olduğu, çoğunlukla supratherapötik dozlar kullanıldığı ve muhtemelen klinik ortamı tam olarak yansıtmadığı belirtilmiştir. Bununla birlikte, hastalık mekanizmalarını anlamada kritik öneme sahiptirler ve kanıta dayalı klinik karar verme için bir referans noktası olarak hizmet edebilecekleri düşünülmektedir.<sup>(18)</sup>

MRONJ’un spesifik olarak çenelerde görülmesini açıklamak amacıyla; kemiğin yeniden şekillenmesinin baskılanması, enflamasyon veya enfeksiyon, anjiyogenezin baskılanması, doğuştan veya kazanılmış bağışıklık bozukluğu ve genetik yatkınlık gibi pek çok hipotez öne sürülmüştür.<sup>(17, 19)</sup>

MRONJ’un patofizyolojisinde esas hipotez; oral veya parenteral yolla uygulanan antirezortif ilaçların, kemiğin yeniden şekillenmesini baskılamasıdır. Antirezortif ilaçların osteoklast oluşumu, farklılaşması veya işlevi üzerinde doğrudan etkileri vardır. Osteoporozda BP’ler; kemiğin yeniden şekillenmesini azaltmak, kemik mineral yoğunluğunu artırmak, vertebral ve uzun kemik kırıklarını azaltmak için birinci basamak tedavidir.<sup>(37, 38)</sup>

Anti-inflamatuar özelliklere sahip periferik kan mononükleer hücrelerinin transplantasyonu, yumuşak doku iyileşmesini hızlandırarak, vaskülariteyi artırarak, inflamatuvar polimorfonükleer hücreleri ve inflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu

azaltarak MRONJ prevalansını azalttığı görülmüştür.<sup>(39)</sup> Bu prelinik bulgular MRONJ prevalansı, şiddeti ve gerilemesinde; inflamasyon veya enfeksiyonun reddedilemez rolünü doğrulamıştır.<sup>(18)</sup>

Hem hayvan hem de insan çalışmaları, MRONJ'u indüklemek için inflamasyon veya enfeksiyon ile antirezorptif bir ilacın gerekli ve yeterli olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, konu hakkında daha fazla bilgi kazanıldıkça, MRONJ'un çok faktörlü bir hastalık olduğu giderek daha belirgin hale gelmekte ve bu hastalığın genel patofizyolojisini birden fazla hipotezin açıklayabilmesinin muhtemel olduğu görülmektedir.<sup>(17, 19)</sup>

MRONJ patofizyolojisinde öne sürülen hipotezlerden bir diğeri de anjiyogenez inhibisyonudur.<sup>(17)</sup> Zoledronik asit gibi BP'ler, anjiyogenezi in vitro ve in vivo olarak doğrudan inhibe etmektedir.<sup>(40-42)</sup> Hayvan modelleri, kemik iyileşmesinin erken aşamalarında MRONJ bölgelerinde vaskülaritenin ve mikrodamar sayılarının azaldığını göstermektedir.<sup>(43)</sup>

2014 tarihli makalede yazarlar, MRONJ gelişimi ile ilişkili tek nükleotid polimorfizmlerini (TNP'ler) tanımlayan raporlar belirtmişlerdir. Bu TNP'lerin çoğu, kemik turnoverı, kollajen oluşumu veya belirli metabolik kemik hastalıkları ile ilişkili gen bölgelerinde yer almaktadır.<sup>(18)</sup> TNP'lerin MRONJ'daki rolünü destekleyen kanıtlar giderek artmaktadır.<sup>(44, 45)</sup> Kemik oluşumunu destekleyen, kemik yeniden şekillenme düzenleyicisi olan sirtuin-1 (SIRT1) ile spesifik bağlantılar düzenlenirse MRONJ'a karşı koruyucu olabileceği belirtilmiştir.<sup>(46)</sup> SIRT1'in ayrıca, hem enflamasyonun azaltılması hem de anjiyogenezin indüklenmesinde rol oynayarak önde gelen MRONJ hipotezlerinin birçoğunda rol oynadığı düşünülmektedir.<sup>(46)</sup> PPAR gama ve CYP2C8 dahil olmak üzere diğer genlerin de anjiyogenez, kemik yeniden şekillenmesi ve immün yanıtlardaki rolleri yoluyla MRONJ riskini artırdığı bildirilmiştir.<sup>(47)</sup> Bu çalışmalar toplu olarak MRONJ'un çok faktörlü bir hastalık olduğunu ve gelişiminde genetik faktörlerin de rol oynayabileceğini düşündürmektedir.<sup>(48)</sup> Yatkınlığı belirlemek için, hem BP'lerde hem de meme veya prostat kanseri metastazı, multipl myelom veya osteoporozu olan

DMB ile tedavi edilen hastalarda, genetik risklerin doğrulandığı daha büyük örneklemli çalışmaların yapılmasının gerekliliği vurgulanmıştır.<sup>(18)</sup>

### 2.3. MRONJ Epidemiyolojisi

MRONJ'un epidemiyolojisi ile ilgili yapılmış olan pek çok çalışma vardır ancak tanısı konulmamış vakaların mevcudiyeti, yapılan çalışmalarda örneklem sayısının düşük olması, risk faktörlerinin varlığı gibi nedenlerle MRONJ'un gerçek insidansı bilinmemektedir. Erken dönem raporlarda Amerika Birleşik Devletleri'nde intravenöz (i.v.) yolla bifosfonat kullanımı ile MRONJ görülme sıklığı %0,8- 11, oral yolla bifosfonatların kullanımıyla birlikte MRONJ görülme olasılığı ise %0,01- 0,04 olarak bildirilmiştir.<sup>(4)</sup> Avustralya'da yapılan bir çalışmada MRONJ'un i.v. yolla bifosfonat kullanımı ile %1,15, oral yolla bifosfonat kullanımı ile %0,04 oranında görüldüğü aktarılmıştır.<sup>(49)</sup> Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir başka çalışmada ise oral yolla bifosfonat kullanan hastalarda MRONJ görülme oranı %0,1 olarak bildirilmiştir.<sup>(50)</sup> Sonraki çalışmalarda ise MRONJ görülme oranı i.v. yolla bifosfonat kullanımı sonrası %1 ile 10, oral yolla bifosfonat kullanımı sonrası %0.00007 ile 0.04 arasında değişen değerlerde bildirilmiştir.<sup>(17)</sup>

MRONJ insidansı, onkoloji hastalarında en yüksek olup, %0.6 ile %18 arasında değişirken, osteoporoz hastalarında %0.001 ile %0.01 arasında olduğu tahmin edilmektedir.<sup>(51)</sup> Onkoloji hastaları arasında ise, prostat kanseri hastaları için bildirilen MRONJ insidansı %18'e kadar yükselirken, bu oran multiple myeloma hastaları için %1.7 ile %15 ve meme kanseri hastalarında %0.6 ile %6.2 arasındadır.<sup>(52)</sup>

İlaçlarla ilişkili herhangi bir komplikasyonun nedenselliğini kanıtlamak epidemiyolojik açıdan zordur. MRONJ ile ilişkili ilaçları alan birçok hastada, muhtemelen şiddetlendirici veya katkıda bulunan faktörler olan başka komorbiditeler vardır. Kombinasyon halinde, bu karıştırıcı değişkenler insidans ve prevalansın tahmin edilmesini zorlaştırmaktadır.<sup>(18)</sup>

## 2.4. MRONJ Evrelendirilmesi

MRONJ için bir evreleme sistemi 2009 yılında AAOMS'un yayınladığı çalışmada tanıtılmış ve daha sonra 2014'te yayınlanan çalışmada MRONJ'un klinik sunumunun tüm yönlerini daha doğru bir şekilde karakterize etmek için değiştirilmiştir. Bu değişikliklerden bu yana AAOMS evreleme sistemi, bu hastaları uygun şekilde sınıflandırmak için basit ve kullanışlı bir sistem olmaya devam etmiştir. Çeşitli profesyonel topluluklar ve araştırma kuruluşları tarafından benimsenmiştir. Evreleme sistemi, rasyonel tedavi kılavuzlarının oluşturulmasını kolaylaştırmış ve MRONJ hastalarının prognoz ve sonuçlarını değerlendirmek için veri toplanmasına rehberlik etmiştir.<sup>(18)</sup> AAOMS, diğer kuruluşlar tarafından farklı sınıflandırma sistemlerinin kullanıldığını kabul etmiştir.<sup>(53)</sup> Dernek, AAOMS sistemini MRONJ hastalarının bakımıyla ilgilenen klinisyenlere rehberlik eden yararlı ve yaygın olarak uygulanan bir araç olarak değerlendirmiştir.<sup>(18)</sup>

Ortopedi literatüründe, risk altındaki bir hastada avasküler nekroz şüphesi olduğunda ancak tanısız bilgi kesin olmadığında femur başı avasküler nekrozunun evrelendirilmesi için bir Evre 0 kategorisinin kullanışlılığı belirlenmiştir.<sup>(21)</sup> AAOMS, MRONJ için Evre 0 kategorisinin prensipte benzer olduğunu düşünmüştür. Bu nedenle, AAOMS mevcut sınıflandırma sistemini herhangi bir değişiklik yapmadan sürdürmeye karar vermiştir.<sup>(18)</sup>

**Risk Grubu:** IV veya oral yoldan antirezortif veya antianjiyojenik tedavi gören, nekrotik kemik izlenmeyen asemptomatik hastalar.

**Evre 0 (Non-ekspoze kemik varlığı):** İntraoral muayenede ekspoze kemiğin gözlenmediği fakat odontojenik bir nedenle açıklanamayan diş ağrısı, mandibula gövdesinde, temporomandibular eklem bölgesine de yansıyabilen künt kemik ağrısı, maksiller sinüs duvarında kalınlaşma veya enflamasyonla ilişkili olabilen sinüs ağrısı ve nörosensöriyel değişiklikler şeklinde non-spesifik semptomların bulunduğu, klinik olarak ise kronik periodontal hastalıkla açıklanamayan diş kayıpları, çürüğe bağlı pulpal

nekroz ile ilişkili olmayan periapikal ve/veya periodontal fistül varlığı ile karakterize tabloları içeren evredir.

Bu evrede kronik periodontal hastalığa bağlanamayan alveoler kemik kaybı veya kemik rezorpsiyonu, kemiğin trabeküler yapısında değişiklikler, yoğun örgümsü kemik, çekim boşluklarında remodele olmamış kemik varlığı, lamina durada kalınlaşma, periodontal ligament aralığında daralma ve alveoler kemikte ve/veya çevreleyen baziler kemikte osteosklerotik alanlar gibi radyografik bulgular söz konusudur.

**Evre 1:** Enfeksiyon bulgusu olmayan ve asemptomatik hastalarda, ekspoze ve nekrotik kemik veya kemiğe uzanan fistül varlığıyla birlikte Evre 0'da yer alan alveoler kemikle sınırlı radyografik bulguların da gözlenebileceği evredir.

**Evre 2:** Enfeksiyon bulgularının eşlik ettiği semptomatik hastalarda ekspoze ve nekrotik kemik veya kemiğe uzanan fistül varlığıyla birlikte Evre 0'da yer alan alveoler kemikle sınırlı radyografik bulguların da gözlenebileceği evredir.

**Evre 3:** Enfeksiyon bulguları ile ekspoze ve nekrotik kemik veya kemiğe uzanan fistül varlığına ek olarak, hastada mandibulada inferior sınırı, ramusa, maksiller sinüse veya zigomaya ulaşan ekspoze ve nekrotik kemik varlığı, patolojik fraktür gelişimi, ekstraoral fistül bulunması, oroantral ilişki, oronazal ilişki gibi bulgulardan bir veya birkaçının da mevcut olduğu evredir.

## **2.5. MRONJ Tedavi Yaklaşımları**

AAOMS'un 2022 yılında yayınladığı çalışmasında, MRONJ hastalarının değerlendirilmesini ve tedavi yaklaşımlarını kolaylaştırmak için bir dizi tedavi algoritması geliştirmiştir. Bu yaklaşımlar, cerrahi içermeyen ve cerrahi tedavilerin ve bunlarla ilişkili sonuçların güncel bir incelemesine dayandırılmıştır. Paylaşılan bir karar verme modelinde, cerrahi yargıya ve hasta faktörlerine dayalı olarak hastalığın tüm evreleri için hem cerrahi içermeyen hem de cerrahi tedavi yönetimin kabul edilebilir olduğuna vurgu yapılmıştır.<sup>(18)</sup>

### 2.5.1. Cerrahi İçermeyen Tedavi Yaklaşımı

MRONJ tedavisinde cerrahi içermeyen tedavilerin etkinliği literatürde kanıtlanmış ve cerrahi tedavi içeren yaklaşımlara da ek fayda sağlayacağı belirtilmiştir. Cerrahi içermeyen yaklaşımların, özellikle önemli komorbiditelerin cerrahi tedaviyi engellediği durumlarda, tüm aşamalarda faydalı olabileceği belirtilmiştir. Ayrıca hastalığın stabilizasyonu veya erken evrelerde iyileşme ile sonuçlanabileceği belirtilmiştir. Hem cerrahi hem de cerrahi içermeyen tedaviler, küratif tedavi ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesini amaçlanmaktadır. Cerrahi içermeyen tedavi ağırlıklı olarak hasta eğitimi, güvence, ağrı kontrolü ve açıkta kalan nekrotik kemiğin sekestrasyonuna izin vermek için sekonder enfeksiyonun kontrolüne odaklanmıştır.<sup>(17, 54)</sup>

Cerrahi ve cerrahi içermeyen tedaviye ilişkin kararlar hastaya özgü olmalı ve bireysel ihtiyaçlara göre uyarlanmalıdır. Risk ve fayda oranı (mevcut semptomları ile yaşam kalitesi dahil), enfeksiyon ve hastalığın yayılmasını önlemek için iyi yara bakımı yapabilme yeteneği, büyük bir cerrahi prosedürden kaynaklanan morbidite ve marjinal veya segmental rezeksiyon sonrası oral fonksiyon veya dental rehabilitasyon dikkate alınmalıdır. MRONJ lezyonlarının değerlendirilmesinde radyografik görüntüleme son derece önemlidir. Üç boyutlu görüntüleme, oluşmakta olan veya tamamen oluşmuş sekestrları tanımlayabilir ve potansiyel olarak cerrahi prosedürün invazivliğini azaltabilir. Bu popülasyondaki cerrahi defektlerin rekonstrüksiyonu zor olabileceğinden, maksiller veya mandibular bütünlüğün korunması arzu edilir.<sup>(54, 55)</sup>

Evre 1 hastaların, biyofilmi nekrotik kemik yüzeyinden uzaklaştırmak için klorheksidin ile yara bakımı ve iyileştirilmiş ağız hijyeni ile yönetilebileceği belirtilmiştir.<sup>(54)</sup> Hastalığın ilerlemediği ve hastanın yeterli yaşam kalitesine sahip olduğu durumlarda cerrahi tedavinin endike olmayacağı düşünülmüştür.<sup>(54, 56)</sup> Evre 2 hastalar için lokal yara bakımı ve semptomların kontrolü için antibiyotiklerin gerekli olabileceği belirtilmiştir. Cerrahi içermeyen tedaviye dirençli olan veya yeterli ağız hijyeni sağlanamayan hastaların cerrahi tedaviden fayda görebileceği düşünülmüştür. Gelişmekte olan veya yerleşik kemik sekestrlarının varlığı, spontan sekestrasyona izin vermek için cerrahi içermeyen tedavinin endikasyonunu oluşturmuştur. Açıkta kalan nekrotik kemiğin

eksfoliyasyonu genellikle hastalığın rezolüsyonu ile sonuçlanmıştır.<sup>(54, 57, 58)</sup> Bu nedenle, Evre 2 veya 3'te kötü cerrahi adayı olan hastalar için cerrahi içermeyen tedavinin endike olabileceği düşünülmüştür.<sup>(18)</sup>

Hiperbarik oksijen veya ozon tedavisi gibi yardımcı tedavilerin kullanımının MRONJ rezolüsyonuna yol açabileceğini gösteren çok az kanıt vardır. Daha büyük çalışmalar ve kontrollü denemeler, söz konusu tedavilerin etkinliğini henüz gösterememiştir.<sup>(59, 60)</sup> Standart MRONJ tedavilerine ek olarak E vitamini ve pentoksifilin kullanımı sadece vaka çalışmalarında bildirilmiştir. E vitamini ve pentoksifilin randomize, prospektif, plasebo kontrollü bir çalışması devam etmektedir ve bu tedavi yöntemi hakkında ek bilgi sağlayacaktır.<sup>(18, 61)</sup> Osteoporoz tedavisinde kullanılan az sayıdaki anabolik ajanlardan biri olan teriparatidin de osteoporotik hastalarda MRONJ tedavisine ek olarak umut vaat ettiği düşünülmektedir.<sup>(62)</sup>

### **2.5.2. Cerrahi Tedavi Yaklaşımı**

Cerrahi içermeyen tedavi MRONJ için bir tedavi seçeneği olmaya devam ederken, cerrahi tedavinin hastalığın tüm evrelerinde yüksek başarı oranlarıyla uygulanabilir bir seçenek olduğu ise daha sıklıkla bildirilmiştir. Çok sayıda raporda MRONJ lezyonlarının rezeksiyonu ile ilişkili yüksek başarı oranları rapor edilmiştir.<sup>(63-69)</sup> Daha da önemlisi, MRONJ'un öngörülemeyen bir şekilde de olsa zaman içinde ilerleyebileceğinin göz önünde bulundurulması gerektiği bildirilmiştir.<sup>(70)</sup> Ayrıca, MRONJ için cerrahi içermeyen bir tedavi yaklaşımı benimsemenin, açıkta kalan nekrotik kemiğin sekestrasyonu ve hastalığın rezolüsyonu ile aynı şekilde sonuçlanmadığı rapor edilmiştir.<sup>(71)</sup> Bu nedenle, erken cerrahi müdahalenin faydalı hasta sonuçları sağlayabileceği kabul edilerek, hastalığın ilerlemesini azaltmak amacıyla sonuçlarının araştırılması ve bir tedavi seçeneği olarak sunulması önerilmiştir.<sup>(72)</sup>

Literatürde, mandibulanın segmental veya marjinal rezeksiyonu ve parsiyel maksillektomi, MRONJ'u kontrol altına almak için etkili yöntemler olarak rapor edilmiştir.<sup>(63-70, 73)</sup> Bu yaklaşımın, Evre 1 hastalık da dahil olmak üzere MRONJ'un tüm evrelerinde uygulanabileceği belirtilmiştir.<sup>(74)</sup> Bu rezeksiyonların, nekrotik kemiğin sınırlarının ötesinde, canlı, kanayan bir kemik alanına kadar olması gerektiği

belirtilmiştir. MRONJ'un cerrahi rezeksiyonu deneyimli cerrahlar tarafından yapıldığında, başarılı sonuçlar elde edildiği başka raporlarda da belirtilmiştir.<sup>(75, 76)</sup> Öte yandan; MRONJ yönetiminde cerrahi prensiplere uyarak, komorbid durumların kontrolünün de çok önemli olduğu bildirilmiştir. Uzak metastatik durumlar gibi fizyolojik olarak risk altındaki hastaların, osteonekrotik çenelerinin rezeksiyonuna olumlu yanıt vermeyebileceği ve zaman zaman refrakter hastalık geliştirebileceği rapor edilmiştir.<sup>(73)</sup>

Cerrahi ve cerrahi içermeyen tedavilerin gereklilikleri halen tartışma konusu olsa da, hastaların cerrahi tedavisi ile mukozal bariyerin korunduğu, yaşam kalitesinin arttığı ve MRONJ hastalığının tüm evreleri için antirezorptif tedavinin hızlı bir şekilde yeniden başlatılabildiği gösterilmiştir.<sup>(77)</sup>

## **2.6. Trombositten Zengin Fibrin**

İkinci nesil trombosit konsantresi olarak kabul edilen trombositten zengin fibrin (TZF), ilk olarak 2001 yılında Fransa'da Choukroun ve ark. tarafından özellikle oral ve maksillofasiyal cerrahide spesifik kullanım için geliştirilmiştir. TZF, yapısında sitokin, trombosit ve kök hücreler bulunduran tetra moleküler yapıda bir fibrin matrisinden oluşan ve parçalanabilen bir yapı iskelesidir.<sup>(78)</sup>

TZF, yapay trombin veya harici antikoagülan gibi ek faktörlerle doğrudan aktivasyon gerektirmedikten hem hazırlık süresi hem de hazırlama maliyeti düşüktür.<sup>(78)</sup> Ayrıca TZF'de büyüme faktörlerinin fibrin pıhtısından salınımı, uzun zamanda ve kademeli olmaktadır. Bu durum doku onarımı için ideal kabul edilmektedir.<sup>(79)</sup> TZF'nin en az 1 hafta olmak üzere 28 güne kadar birçok önemli büyüme faktörünün yavaş salınımını sağlayan, bir biyolojik iskele olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir.<sup>(80, 81)</sup> TZF enfeksiyon kontrolünde önemli rol oynayan lökosit gibi bağışıklık savunma hücrelerini fazla sayıda içermektedir.<sup>(82)</sup>

TZF hazırlama protokolü, cam bazlı toplama tüplerinde herhangi bir antikoagülan olmadan taze alınan kanın santrifüjlenmesini içermektedir. Bu işlemde 10 ml'lik tüplere toplanan kan örneği 12 dakika boyunca 2700 rpm'de santrifüj işlemine tabi

tutulmaktadır. Antikoagülanın yokluğunda, tüplerde yeni alınan kan toplandığında, kan örneğindeki trombositlerin çoğu birkaç dakika içinde tüp duvarları ile temas edip aktive olmakta ve pıhtılaşma kaskadı hemen başlamaktadır. Santrifüj sonucunda altta kırmızı korpüskül tabakasında kan hücreleri, üstte trombositten fakir plazma tabakası ve arada TZF olmak üzere üç tabaka oluşmaktadır.<sup>(83)</sup>

Yapılan in-vitro bir çalışma; TZF'nin hücre çoğalmasını, göçünü, yapışmasını ve farklılaşmasını indüklediğini ve anti-enflamatuvar özelliklere sahip olduğunu ve ayrıca yara iyileşmesi ve kemik rejenerasyonunda terapötik potansiyelini desteklediğini göstermektedir.<sup>(84)</sup>

## **2.7. Pentoksifilin**

Pentoksifilin, kimyasal adı 3,7-dimetil-1-5-oksoheksil- 3,7-dihidro-1H-purin-2,6-dion ve moleküler formülü C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> olan, metilksantin türevine ait seçici olmayan bir fosfodiesteraz inhibitörüdür. Fosfodiesteraz (PDE'ler), hücre içi ikinci haberci siklik adenosin-3,5-monofosfat (cAMP) ve siklik guanozin-3,5-monofosfatı (cGMP) hidrolize eden 11 genle ilişkili izozim ailesinden (PDE1-PDE11) oluşur, bu nedenle çoklu sinyal ve fizyolojik aktiviteleri düzenleme yeteneğine sahiptir. Önceleri pentoksifilin, iskemik kalp hastalığı ve aralıklı topallama gibi periferik arter hastalıklarının tedavisinde kullanılmış, daha sonra erkek infertilitesi ve organ fibrozisi üzerinde terapötik ve önleyici etkileri olduğu bulunmuştur.<sup>(85, 86)</sup> Daha sonra yapılan çalışmalar, pentoksifilinin ORN<sup>(87)</sup> ve MRONJ<sup>(61, 88-90)</sup> üzerinde de iyi bir terapötik etkiye sahip olduğunu göstermiştir.

Pentoksifilin; endotel hücrelerine lökosit yapışmasını azaltır, prostasiklin üretimini artırır, trombosit agregasyonunu inhibe eder ve anti-TNF-alfayı indükler, böylece inflamasyonu inhibe eder ve fibrozisi azaltır. Pentoksifilinin genel etkisi, vazodilatasyonu artırarak, kan viskozitesini azaltarak ve eritrosit esnekliğini artırarak periferik kan akışının iyileşmesine yol açmaktır.<sup>(91, 92)</sup>

Pentoksifilinin; lökosit kemotaksisinde artma, lökositlerin interlökin-1 (IL-1) ve TNF $\alpha$ 'ya karşı cevabında azalma, nötrofil degranülasyonunda azalma, süperoksidad salınımında azalma, T ve B lenfosit aktivitesinde azalma, natural killer hücre etkinliğinde azalma, dermal fibroblast üretiminde azalma, antioksidan özellik gösterme ve kollejenaz aktivitesine sahip olma özelliğini gösteren çalışmalar mevcuttur.<sup>(93-95)</sup>

Pentoksifilinin oral ve parenteral kullanım şekilleri vardır ve her iki yolla da alındığında neredeyse tamamı absorbe edilir. İlaç alımını takiben 4-8 saat arasında aktif metabolitler oluşur ve plazmada en yüksek seviyeye ulaşır. İlacın vücuttan atılımı böbrekler aracılığıyla gerçekleşir.<sup>(96)</sup>

## **2.8. Tokoferol**

Evans ve arkadaşlarının 1936 yılında yaptığı çalışma sonucunda E vitamini ile beslenmeyen farelerin doğum oranlarının azaldığı görülmüştür. Buradan yola çıkılarak E vitaminine yunanca tocos (doğum) ve pherin (ortaya çıkarmak) sözcüklerinden oluşan tocopherol (tokoferol) ismi verilmiştir.<sup>(97)</sup>

E vitaminin en aktif formu alfa tokoferoldür. Alfa tokoferolün vücutta iki temel görevi mevcuttur; ilki lipofilik özelliği en yüksek olan antioksidan olarak görev yapmak ikincisi ise selenyum metabolizmasında rol oynamaktır.<sup>(98)</sup>

Alfa tokoferol, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) üzerinde koruyucu etki göstererek; plak rüptürünü, vazospazmı ve trombosit adezyonunu azaltır. Ayrıca endotelial hücrelerde devamlılığı sağlar, düz kaslarda proliferasyonu baskılar, adezyon moleküllerinin seviyesini azaltır. IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF $\alpha$  gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımını azaltır.<sup>(99, 100)</sup>

Antioksidanların hücre sinyalizasyonunda önemli düzenleyiciler olduğu ve kemik yıkımının önlenmesinde etkin rol üstlendiği bilinmektedir. Güçlü bir antioksidan olan alfa-tokoferolün sistemik olarak kemik üzerine etkisini araştıran çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Alfa-tokoferolün kemik mineral yoğunluğuna ve kemik

osteokalsin düzeylerine etkisi olmadığı rapor edilirken, kemiklerde osteoklast sayısını azalttığı, kalsiyum düzeyini ve osteoblast sayısını artırarak kemik oluşumunu uyardığı ve kemik dokusunun canlılığının devam etmesinde rol aldığı tespit edilmiştir.<sup>(101-105)</sup>

Tokoferolün metabolize edilmesi karaciğerde gerçekleşirken vücuttan atılması idrar ve safra yoluyla olmaktadır. Vücutta tüm dokularda bulunan tokoferol büyük oranda yağ dokuda bulunur ve depolanır.<sup>(106)</sup>

## **2.9. PENTO Protokolü**

PENTO kombinasyonunun daha önce osteoradyonekroz, MRONJ ve osteomiyelit tedavisinde olumlu bir sinerjik etki gösterdiği tanımlanmıştır; ancak etki mekanizması belirsizliğini korumaktadır.<sup>(95, 107)</sup>

Standart MRONJ tedavilerine ek olarak PENTO kullanımı sadece vaka çalışmalarında bildirilmiştir. PENTO'nun randomize, prospektif, plasebo kontrollü bir çalışması devam etmektedir ve bu tedavi yöntemi hakkında ek bilgi sağlayacaktır.<sup>(18)</sup>

Tüm bu bilgiler doğrultusunda bu tez çalışmasında; kliniğimizde güncel kılavuzlar ışığında, medikal tedavileri PENTO ile sürdürülen hastaların klinik ve radyolojik sonuçlarının geriye dönük olarak incelenmesiyle, ileri evre MRONJ tedavisinde PENTO medikal tedavisinin etkinliğini değerlendirmek ve literatüre katkıda bulunmak amaçlanmıştır.

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu tez çalışması; Akdeniz Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş Çene Cerrahisi Anabilim Dalı'na başvuran, çeşitli sistemik hastalıklar nedeniyle antirezorptif ve/veya antianjiyojenik ilaç tedavisi almış/almakta olan hastaları kapsamaktadır. Bu çalışmada; alınan detaylı anamnez, sistemik hikâye, ekstra-intraoral klinik muayene ve radyolojik muayeneye dayanarak ileri evre MRONJ tanısı konulan ve PENTO medikal tedavisi uygulanan 14 hasta yer almaktadır.

#### 3.1. Gereçler

##### 3.1.1. Pentoksifilin ve Tokoferol

Bu çalışmada, pentoksifilin 400 mg etkin madde içeren Trentilin Retard tablet (Santa farma) ve 400 I.U. alfa tokoferol etkin madde içeren Evicap Fort kapsül (Koçak farma) kullanılmıştır.



Şekil 3.1 Trentilin Retard 400 mg tablet



Şekil 3.2 Evicap 400 I.U. kapsül

### 3.2. Yöntem

#### 3.2.1. Hasta Seçimi ve Tedavi Planı

Çalışma kapsamına alınan hastaların anamnezi, sistemik hastalığı ve kullanmakta olduğu antirezorptif/antianjiyojenik ilaca ait tüm bilgiler (ilacın türü, veriliş yolu, dozu, veriliş süresi) ve yapılan klinik-radyografik muayene bulgularının değerlendirilmesi ve standart olarak hazırlanan hasta bilgi formuna aktarılması süreci aşağıda açıklanmaktadır.

- Antirezorptif/antianjiyojenik ilaç kullanımı nedeniyle, anabilim dalımıza yönlendirilen hastaların tümünün klinik muayeneleri ve radyolojik (panoramik radyografi ve gerek görüldüğünde bilgisayarlı tomografi) incelemeleri ve değerlendirmeleri yapılmıştır. Elde edilen bulgulara dayanarak risk grubunda

olmasına rağmen MRONJ tanısı konulmayan hastalar bu konuda detaylı olarak bilgilendirildikten ve oral hijyen motivasyonu sağlandıktan sonra endikasyon varlığında diğer dental tedavilerinin yapılması üzere ilgili anabilim dallarına yönlendirilmişlerdir.

- AAOMS 2022 güncellemesinde yer alan kriterlere göre MRONJ tanısı konulan hastalar, ilgili evrelendirme sistemine göre sınıflandırılmış ve cerrahi içermeyen veya cerrahi tedavi endikasyonları yönünden değerlendirilmiştir.
- Cerrahi tedavi gerektirmeyen Evre 0 grubu hastalar, kullandığı ilaç grubunun yan etkileri ve özellikle MRONJ konusunda bilgilendirilerek oral hijyen motivasyonları yapılmış, gerektiğinde diğer dental tedavileri için ilgili anabilim dallarına yönlendirilmiş ve rutin kontrollere çağırılmıştır.
- Evre 1 grubuna giren hastalarda da benzer bilgilendirme işlemleri yapıldıktan sonra oral hijyen motivasyonu ile birlikte medikal tedavi planlanmış ve uygulanmıştır. Hastalar rutin kontrollerle takip edilmiştir.
- Çalışmamız yukarıda belirtildiği üzere evre 2 ve evre 3 MRONJ tanısı konulan ve PENTO medikal tedavisi uygulanan 14 hastayı kapsamaktadır. Bu hastaların tümü için sistemik tedavilerinin seyrinin ve cerrahi yaklaşıma engel olacak herhangi bir durumun olup olmadığının değerlendirilmesi üzere sorumlu onkolog ve/veya hekimden konsültasyon istenilmiştir. Ayrıca PENTO tedavi protokolü de konsültasyonlarda belirtilmiş ve uygunluğunun değerlendirilmesi için hastalar sorumlu hekimlerine yönlendirilmiştir. Uygulanacak olan MRONJ tedavisi ile ilgili yapılan konsültasyonlar sonucu için ilgili hekimlerden onay alınmasını izleyerek, enfeksiyonu kontrol altına almak için oral/i.m. kombine antibiyotik (oral: Amoksisilin 500 mg tablet 3x1 veya Klindamisin 150mg tablet 4x1/ i.m.: Penisilin G 800.000 i.u. flakon 2x1 veya Klindamisin 600 mg ampul 2x1 ve Metronidazol 500 mg tablet 2x1) tedavisi başlanmıştır.

- Hastaların tümü tedavi öncesinde, uygulanması planlanan PENTO medikal tedavisi ile ilgili ayrıntılı olarak bilgilendirilmiş ve tüm hastalardan aydınlatılmış onamları yazılı ve sözlü olarak alınmıştır.
- Osteonekroza sebep olan ilaç grubunu reçete eden ilgili hekime bilgi verilip, uygun konsültasyonlar alınmıştır. Hastalara en az 8 hafta süreyle, oral yoldan; günlük 800 mg pentoksifilin ve 800 i.u. tokoferol kullanılarak, lezyonların cerrahi olarak çıkartılması endikasyonu olan hastalara ilgili alanlarda sekestrektomi ve periferel ostektomi işlemleri uygulanmıştır.
- Hastanın kabul etmesi halinde, TZF'nin primer yara yeri iyileşmesini destekleyeceği öngörülen olgularda; 12 dakika boyunca 2700 rpm'de santrifüj ile elde edilen TZF uygulaması yapılmıştır.
- Dikişler MRONJ cerrahisinde yara iyileşmesinin hızı ve süreci göz önüne alınarak 7-10. günlerde alınmıştır.
- Post-operatif dönemde, 15 gün süre ile gūnaşırı yakın takip ve izleyen dönemde hastanın sistemik durumu, ulaşımı ve iş birliği elverdiği ölçüde haftalık ve aylık kontrolleri yapılmıştır.

### 3.2.2. Cerrahi İşlem

1. Tüm hastalarda lokal anestezi altında yapılan cerrahi işlem öncesi, asepti-antisepti kurallarına uygun olarak cerrahi alan temizliği yapılmış, hemostaz sağlamak ve post-operatif ağrı kontrolünü desteklemek üzere cerrahi bölgeye infiltratif lokal anestezi uygulanmıştır. Flep tasarımı uygun görüş ve yaklaşıma izin verecek şekilde planlanmış ve doku bütünlüğünün korunmasına azami özen gösterilerek flep kaldırılmıştır.
2. MRONJ lezyonunu çevreleyen reaktif granülasyon dokusunun debride edilmesinden sonra tutulum gösteren avasküler nekrotik kemik dokunun net olarak lokalize edilmesi ve görülmesi sağlanarak etkilenen kısım periost

elevatörü ile çıkartılmıştır. Çıkartılan avasküler nekrotik kemiği çevreleyen komşu kemik dokularda, sağlıklı görünen ve olabildiğince kanamalı kemiğe ulaşılması hedeflenerek, sürekli serum fizyolojik irrigasyonu altında frezlerle periferal ostektomi işlemi yapılmıştır. Gerekli görüldüğünde, cerrahi alana komşu çekim endikasyonu olan dişlerin ekstraksiyonu gerçekleştirilmiştir. Cerrahi alandaki sivri kemik ve köşeler uygun frezler yardımı ile yumuşatılmış ve yara ağzları yenilenmiştir. Yara yerinin primer olarak kapatılması işlemini kolaylaştırmak ve doku gerginliğini azaltmak üzere yumuşak dokuya yönelik uygun yaklaşımlarla flep ağzlarının karşılaşması sağlanmış ve 4.0 rezorbe olabilen materyalle horizontal matress suturlar ve 5.0 monoflaman rezorbe olmayan materyalle basit suturlar ile yara bölgesi ve diş çekim boşlukları primer olarak kapatılmıştır.

3. İnsizyon planlaması, flep kaldırılması, MRONJ lezyonunun çıkartılması, cerrahi alandaki yumuşak ve sert dokuların düzeltilmesi ve flebin kapatılması sırasında tüm yaklaşımların atravmatik olmasına ve yara iyileşmesinin primer olarak gerçekleşmesi için sağlam doku bütünlüğünün korunmasına azami dikkat gösterilmiştir.
4. MRONJ lezyonlarının histopatolojik yönden non-spesifik olarak nitelendirilmesi nedeniyle histopatolojik inceleme rutin olarak önerilmese de metastatik lezyon şüphesiyle bazı olgularda bu dokular uygun koşullarda (Formaldehit- %10'luk formol) histopatolojik incelemeye gönderilmiştir.

#### 4. BULGULAR

Çalışma grubunu oluşturan hastaların; cinsiyet, yaş, sistemik hastalık, antirezorptif veya antianjiyojenik ilacın türü, verilmiş yolu, dozu, süresi ve ilaç tedavisine ara verilip verilmediği Tablo 4.1’de gösterilmiştir.

**Tablo 4.1:** Çalışma grubunu oluşturan hastalarda; cinsiyet, yaş, sistemik hastalık, antirezorptif veya antianjiyojenik ilacın türü, verilmiş yolu, dozu, süresi ve ilaç tedavisine ara verilip verilmediği.

| Hasta | Cinsiyet | Yaş | Sistemik Hastalık | İlaç türü        | Veriliş yolu | Veriliş süresi | Dozu       | İlaça Ara Verilmesi |
|-------|----------|-----|-------------------|------------------|--------------|----------------|------------|---------------------|
| 1     | K        | 59  | Meme CA           | Zolendronik asit | I.v.         | 7 yıl          | 4mg/1 ay   | +                   |
| 2     | E        | 78  | Prostat CA        | Zolendronik asit | I.v.         | 4 yıl          | 4mg/1 ay   | +                   |
| 3     | E        | 82  | Prostat CA        | Zolendronik asit | I.v.         | 7 yıl          | 4mg/1 ay   | +                   |
| 4     | K        | 82  | Osteoporoz        | Zolendronik asit | I.v.         | 1 yıl          | 5mg/12 ay  | +                   |
| 5     | K        | 56  | Akciğer CA        | Zolendronik asit | I.v.         | 3 yıl          | 4mg/1 ay   | +                   |
| 6     | K        | 80  | Osteoporoz        | Zolendronik asit | I.v.         | 2 yıl          | 5mg/12 ay  | +                   |
| 7     | K        | 60  | Osteoporoz        | Zolendronik asit | I.v.         | 1 yıl          | 5mg/12 ay  | +                   |
| 8     | K        | 47  | Meme CA           | Denosumab        | S.c.         | 3 yıl          | 120mg/1 ay | +                   |
| 9     | K        | 71  | Meme CA           | İbandronik asit  | I.v.         | 1 yıl          | 6mg/1 ay   | +                   |
| 10    | K        | 79  | Osteoporoz        | İbandronik asit  | Oral         | 5 yıl          | 150mg/1 ay | +                   |
| 11    | K        | 68  | Meme CA           | Denosumab        | S.c.         | 4 yıl          | 120mg/1 ay | +                   |
| 12    | E        | 66  | Prostat CA        | Zolendronik asit | I.v.         | 5 yıl          | 4mg/1 ay   | +                   |
| 13    | E        | 72  | Prostat CA        | Zolendronik asit | I.v.         | 4 yıl          | 4mg/1 ay   | +                   |
| 14    | E        | 72  | Prostat CA        | Zolendronik asit | I.v.         | 3 yıl          | 4mg/1 ay   | +                   |

(K: Kadın, E: Erkek, CA: Kanser, I.v.: İntravenöz, S.c.: Subkütan, mg: Miligram)

Çalışmaya dahil edilen hastaların çoğunluğunun kadın (9 hasta) olduğu ve yaş ortalamalarının 71 olduğu görülmektedir. Tedavi edilen olgular içerisinde antirezorptif veya antianjiyojenik ilaç tedavisi gerektiren primer hastalık dağılımında; kadın hastalarda “meme kanseri” (4 hasta) ve “osteoporoz” (4 hasta), erkek hastalarda ise “prostat kanseri” (5 hasta)’nin ağırlıkta olduğu görülmektedir. Tedavi edilen hastaların çoğunluğu (10 hasta), en potent olarak kabul edilen ve MRONJ gelişimi ile en yakından ilişkilendirilen zoledronik asit tedavisi altındadır. Çalışma grubumuzdaki 1 hasta (oral)

dışında tüm hastaların damar yoluyla ilaç kullandığı görülmektedir. Hastaların ilaç kullanım süresi 1-7 yıl arasında değişmektedir. Tedavi öncesinde hastaların tamamının ilaç tedavisine ara verilmiştir.

Tedavi edilen hastalardaki MRONJ lezyonlarının lokalizasyonları, bağımsız lezyon sayısı ve etiyojisi Tablo 4.2’de gösterilmiştir.

**Tablo 4.2:** Çalışma grubunu oluşturan hastalarda MRONJ lezyonlarının lokalizasyonları, bağımsız lezyon sayısı ve etiyojik faktörler

| Hasta | Lezyon Lokalizasyonu        | Bağımsız Lezyon Sayısı | Etiyoloji            |
|-------|-----------------------------|------------------------|----------------------|
| 1     | Mandibula ve Maksilla Post. | 2                      | Diş çekimi ve Travma |
| 2     | Maksilla ve Mandibula Ant.  | 2                      | Travma ve Diş çekimi |
| 3     | Tüm Mandibula               | 1                      | Travma               |
| 4     | Mandibula Post.             | 1                      | Diş çekimi           |
| 5     | Mandibula Post.             | 1                      | Diş çekimi           |
| 6     | Maksilla Ant.               | 1                      | Diş çekimi           |
| 7     | Maksilla Ant.               | 1                      | Spontan              |
| 8     | Mandibula Ant. ve Post.     | 2                      | Diş çekimi           |
| 9     | Mandibula Post.             | 2                      | Diş çekimi           |
| 10    | Mandibula Ant.              | 1                      | Spontan              |
| 11    | Mandibula Ant.              | 1                      | Diş çekimi           |
| 12    | Maksilla Post.              | 1                      | Travma               |
| 13    | Mandibula Post.             | 1                      | Diş çekimi           |
| 14    | Mandibula Post.             | 1                      | Diş çekimi           |

(Ant: Anterior, Post: Posterior)

Tedavi edilen MRONJ olgularında lezyonların çenelere göre dağılımında mandibuladaki lokalizasyonun (13 lezyon) maksillaya oranla (4 lezyon) daha fazla olduğu görülmektedir. MRONJ’a yol açan etiyojik faktör büyük çoğunlukla (10 hasta) diş çekimidir.

Tedavi edilen hastalarda MRONJ lezyonlarının evrelendirilmesinde rol oynayan klinik bulgular (ağrı, ödem, püy formasyonu, hiperemi) Tablo 4.3’te gösterilmiştir.

**Tablo 4.3:** Çalışma grubunu oluşturan hastalarda MRONJ lezyonlarının klinik bulguları (ağrı, ödem, püy formasyonu, hiperemi) ve evrelendirme

| Hasta | Ağrı | Ödem | Püy Formasyonu | Hiperemi | MRONJ Evresi |
|-------|------|------|----------------|----------|--------------|
| 1     | +    | +    | +              | +        | 2            |
| 2     | +    | +    | +              | +        | 2            |
| 3     | +    | -    | -              | +        | 3            |
| 4     | +    | +    | +              | +        | 2            |
| 5     | +    | +    | +              | +        | 3            |
| 6     | +    | +    | +              | +        | 2            |
| 7     | +    | +    | +              | +        | 2            |
| 8     | +    | +    | +              | +        | 3            |
| 9     | +    | +    | +              | +        | 3            |
| 10    | +    | +    | +              | +        | 2            |
| 11    | +    | +    | +              | +        | 2            |
| 12    | +    | -    | +              | +        | 3            |
| 13    | +    | -    | +              | +        | 2            |
| 14    | +    | +    | +              | +        | 3            |

Hastalarda klinik ve radyolojik bulguların yanı sıra, sistemik hikâyeyi de kapsayan evrelendirme sonucunda 8 hastada MRONJ lezyonları “Evre 2”, maksiller sinüs ve burun tabanı tutulumu gösteren 1 olgu ve mandibulanın inferior sınırına uzanan 5 olgu, “Evre 3” olarak sınıflandırılmıştır. Klinik bulgular arasında ağrı ve hiperemi hastaların tamamında görülürken, 13 hastada püy formasyonu ve 11 hastada ödem görülmüştür.

Tedavi edilen hastalarda MRONJ lezyonlarının evrelendirilmesinde rol oynayan radyografik bulgular (sekestr formasyonu, iyileşmeyen diş çekim boşlukları, PDL aralığında daralma- lamina durada kalınlaşma, anatomik yapılarla ilişki) Tablo 4.4’te gösterilmiştir.

**Tablo 4.4:** Çalışma grubundaki hastalarda radyografik bulgular (sekestr formasyonu, iyileşmeyen diş çekim boşlukları, PDL aralığında daralma – lamina durada kalınlaşma, anatomik yapılarla ilişki) ve evrelendirme.

| Hasta | Sekestr/İnvolutrum Formasyonu | İyileşmeyen Diş Çekim Boşlukları | PDL↓ LD↑ | Anatomik Yapılarla İlişki | MRONJ Evresi |
|-------|-------------------------------|----------------------------------|----------|---------------------------|--------------|
| 1     | -                             | +                                | -        | -                         | 2            |
| 2     | -                             | +                                | +        | -                         | 2            |
| 3     | +                             | -                                | -        | +                         | 3            |
| 4     | +                             | +                                | -        | -                         | 2            |
| 5     | +                             | +                                | -        | +                         | 3            |
| 6     | -                             | +                                | +        | -                         | 2            |
| 7     | -                             | -                                | +        | -                         | 2            |
| 8     | +                             | +                                | +        | +                         | 3            |
| 9     | +                             | +                                | +        | +                         | 3            |
| 10    | +                             | -                                | +        | -                         | 2            |
| 11    | +                             | +                                | +        | -                         | 2            |
| 12    | +                             | -                                | -        | +                         | 3            |
| 13    | -                             | +                                | -        | -                         | 2            |
| 14    | +                             | +                                | +        | +                         | 3            |

(PDL: Periodontal ligament, LD: Lamina dura)

Tedavi edilen olguların radyografik değerlendirmesinde sekestr formasyonu 9 hastada izlenirken, iyileşmeyen diş çekim boşlukları 10 hastada görülmüştür. Evre 3 olarak sınıflandırılan 1 olguda maksiller sinüse ve 5 olguda da mandibulanın inferior sınırına kadar uzanan yayılım gözlenmiştir.

Tedavi edilen hastalarda, post-operatif dönemde iyileşmenin şekli (primer/sekonder), takip süreleri ve tekrarlayan veya yeni oluşan lezyon olup olmadığına yönelik bilgiler Tablo 4.5’te gösterilmiştir.

**Tablo 4.5:** Çalışma grubundaki hastalarda, post-operatif dönemde iyileşme şekilleri, takip süreleri ve tekrarlayan / yeni oluşan lezyon varlığı.

| Hasta | İyileşme Şekli           | Takip Süresi | Tekrarlayan/ Yeni oluşan Lezyon      |
|-------|--------------------------|--------------|--------------------------------------|
| 1     | Primer/Sekonder iyileşme | 15 ay        | +                                    |
| 2     | Primer/Sekonder iyileşme | 7 ay         | -                                    |
| 3     | Lezyon Stabil            | 9 ay         | Stabil                               |
| 4     | Primer iyileşme          | 11 ay        | -                                    |
| 5     | Lezyon Stabil            | 2 ay         | Stabil                               |
| 6     | Primer iyileşme          | 11 ay        | -                                    |
| 7     | Primer iyileşme          | 12 ay        | -                                    |
| 8     | Sekonder iyileşme        | 12 ay        | Sol taraf iyileşti, Sağ taraf Evre 1 |
| 9     | Lezyon Stabil            | 5 ay         | Stabil                               |
| 10    | Primer iyileşme          | 7 ay         | -                                    |
| 11    | Primer iyileşme          | 5 ay         | -                                    |
| 12    | Primer iyileşme          | 6 ay         | -                                    |
| 13    | Sekonder iyileşme        | 5 ay         | -                                    |
| 14    | Sekonder iyileşme        | 12 ay        | -                                    |

Cerrahi olarak tedavi edilen hastalarda 1 bölge hariç tamamında (8 hasta) primer iyileşme görülmüştür. Sistemik durumları nedeniyle opere edilemeyen hastalardan 3'ünde lezyonlar stabil kalmış ve 1 hastada lezyon Evre 1 gerileyerek asemptomatik hale gelmiştir. Opere edilmeyen 4 hastada ise sekestrasyonla birlikte sekonder iyileşme görülmüştür. Hastaların takip sürecinde 1 hastada yeni oluşan lezyon görülmüş ve cerrahi tedavisi planlanmıştır. Hastaların ortalama takip süresi 8,5 aydır.

#### 4.1. Olgu Örnekleri

Aşağıda; çalışma grubunda tedavi edilen hastalardan evre 2 ve evre 3 olarak değerlendirilen iki ayrı hastanın tedavi süreçlerine yönelik örnekler sunulmaktadır.

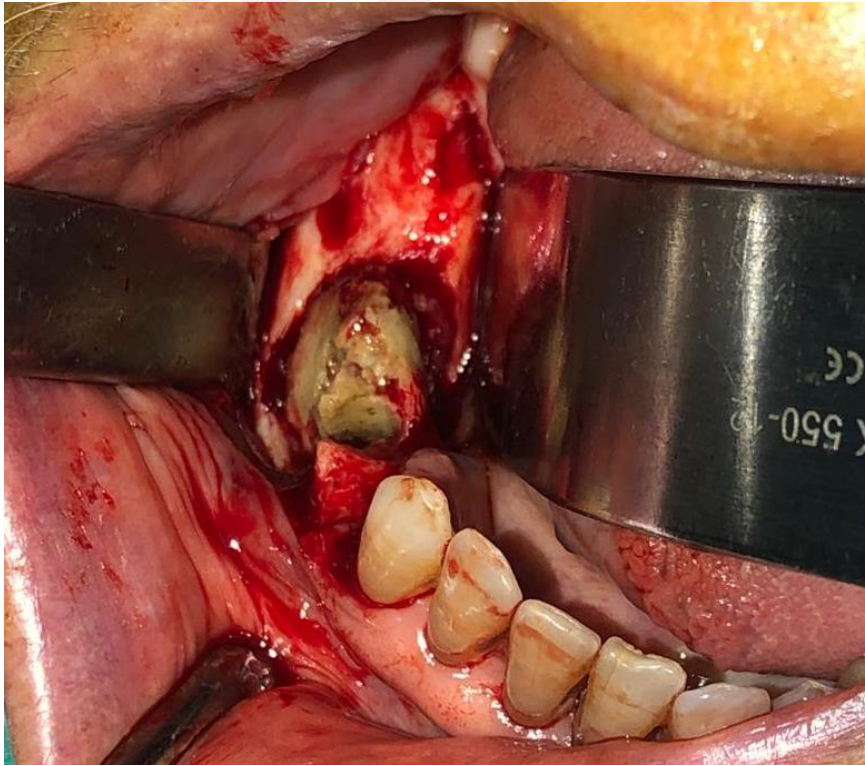
##### 4.1.1. Evre 2 MRONJ Olgusu



**Şekil 4.1:** Evre 2 MRONJ hastasında pre-operatif intra oral görünüm (Olgu 1)



Şekil 4.2: Evre 2 MRONJ hastasında pre-operatif radyolojik görünüm (Olgu 1)



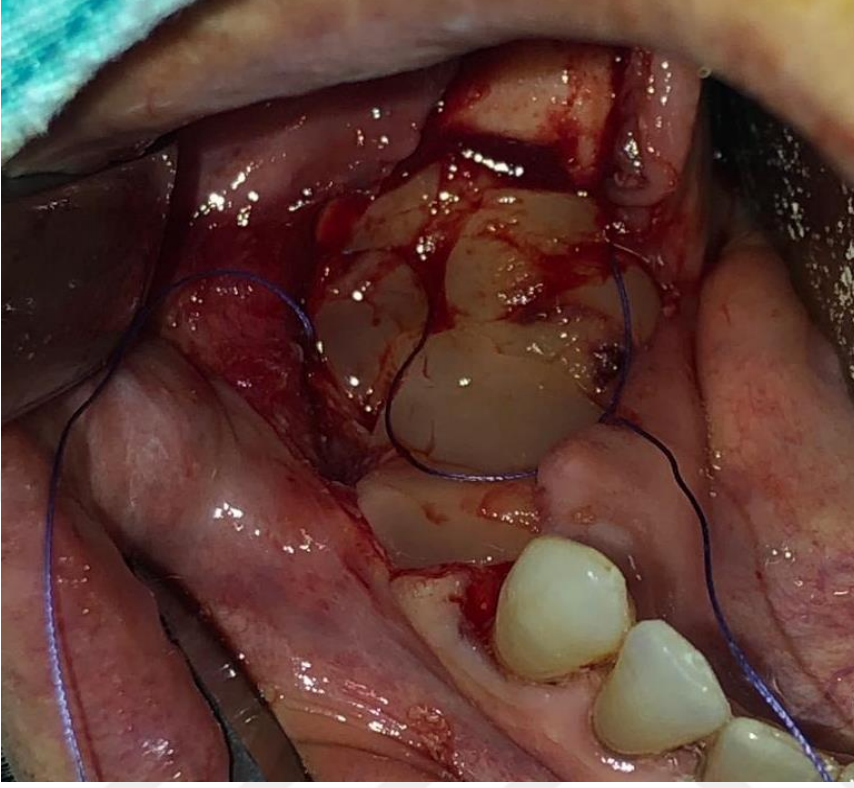
Şekil 4.3: Evre 2 MRONJ hastasında intra-operatif intra oral görünüm (Olgu 1)



**Şekil 4.4:** Evre 2 MRONJ hastasında sekestrektomi sonrası intra oral görünüm (Olgu 1)



**Şekil 4.5:** Evre 2 MRONJ hastasından çıkartılan sekestr (Olgu 1)



**Şekil 4.6:** Evre 2 MRONJ hastasına sekestrektomi sonrası TZF uygulanması (Olgu 1)



**Şekil 4.7:** Evre 2 MRONJ hastasında flebin primer kapatılması (Olgu 1)



**Şekil 4.8:** Evre 2 MRONJ hastasında post-operatif ikinci hafta intra oral görünüm (Olgu 1)

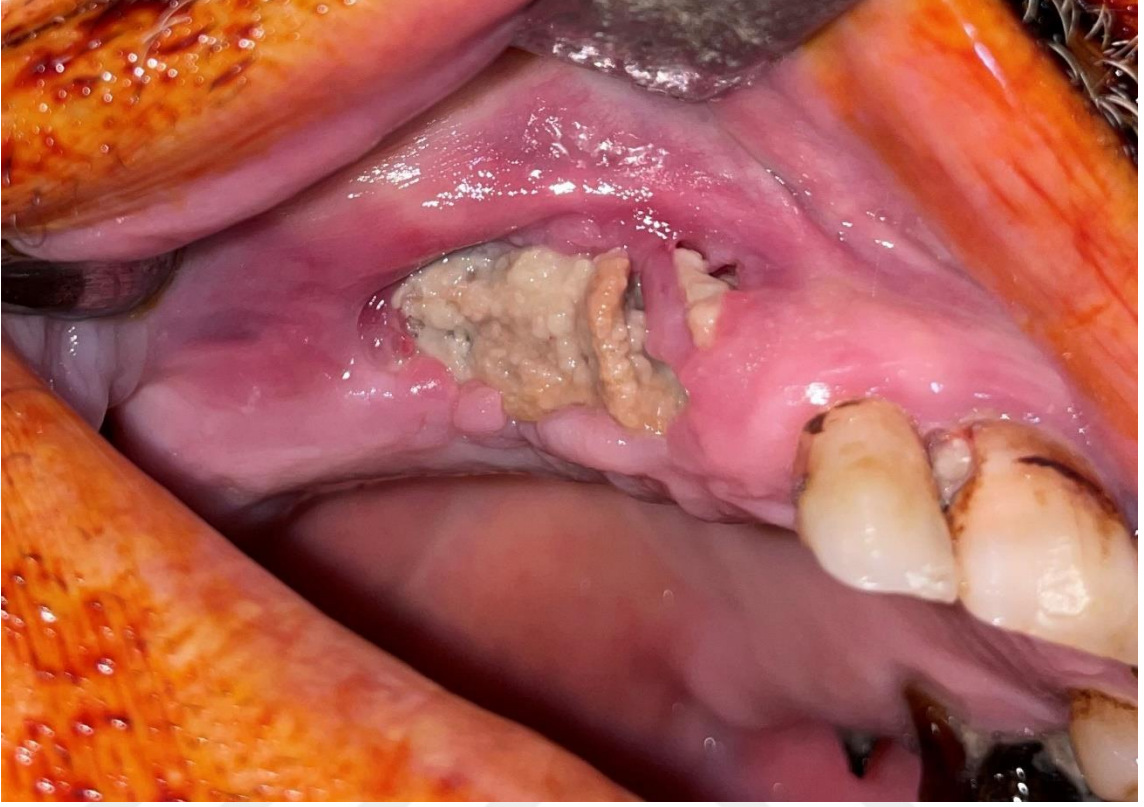
#### 4.1.2. Evre 3 MRONJ Olgusu



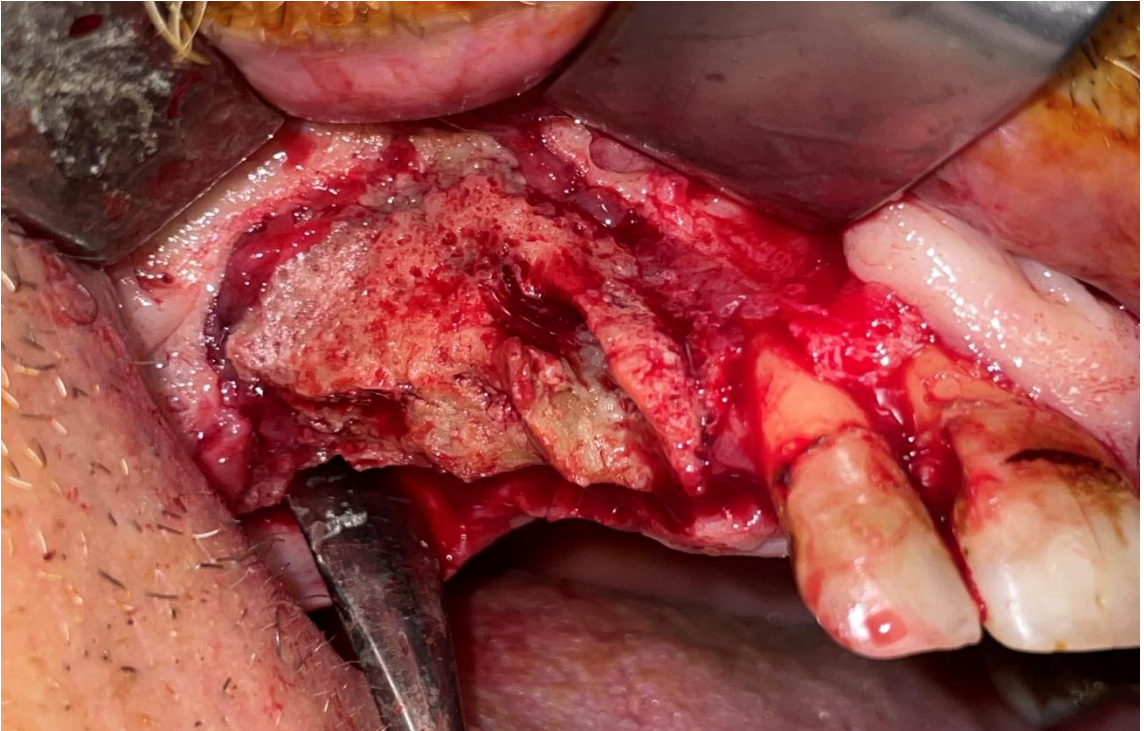
Şekil 4.9: Evre 3 MRONJ hastasının ilk başvurusunda intra oral görünüm (Olgu 2)



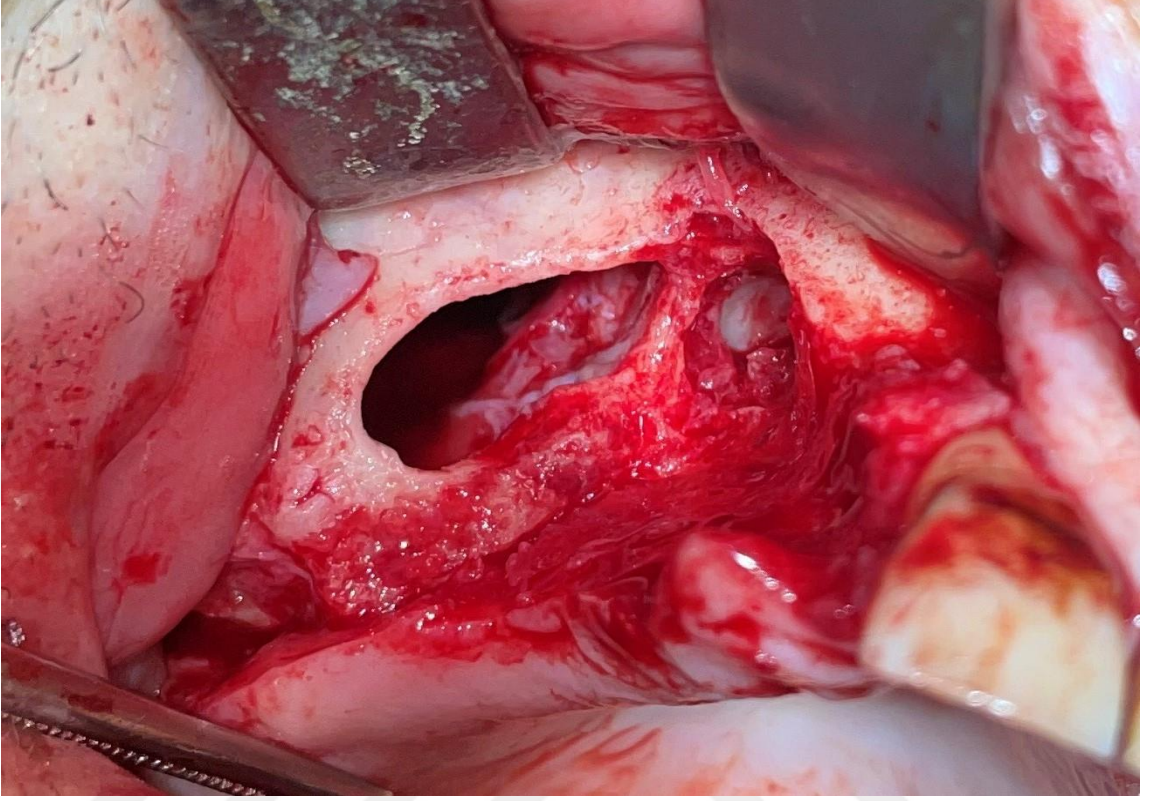
Şekil 4.10: Evre 3 MRONJ hastasında pre-operatif radyolojik görünüm (Olgu 2)



Şekil 4.11: Evre 3 MRONJ hastasında pre-operatif intra oral görünüm (Olgu 2)



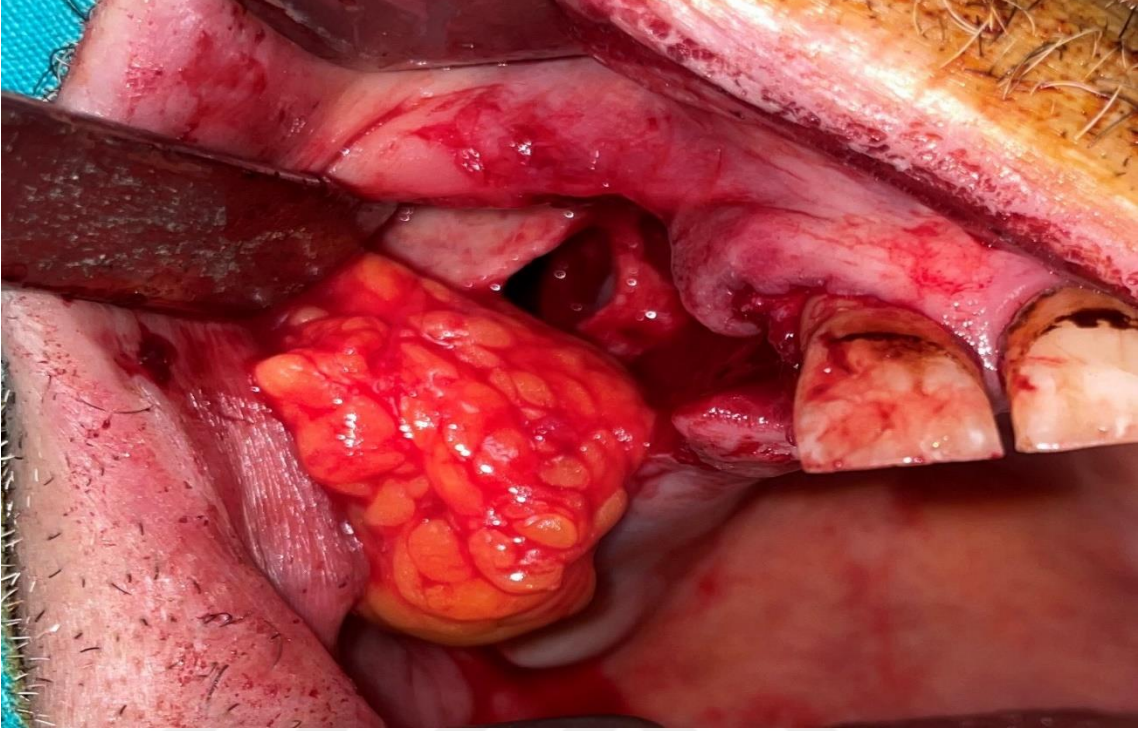
Şekil 4.12: Evre 3 MRONJ hastasında intra-operatif intra oral görünüm (Olgu 2)



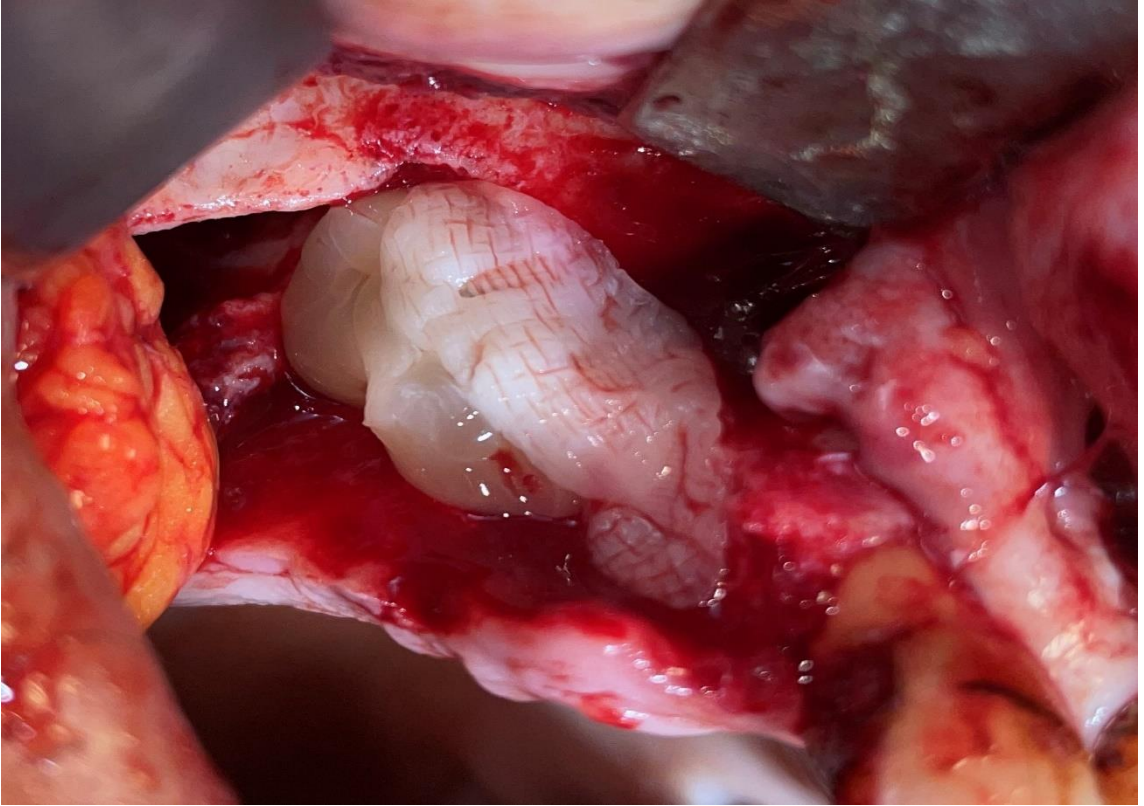
Şekil 4.13: Evre 3 MRONJ hastasında sekestrektomi sonrası intra oral görünüm (Olgu 2)



Şekil 4.14: Evre 3 MRONJ hastasından çıkartılan sekestr (Olgu 2)



Şekil 4.15: Evre 3 MRONJ hastasında bukkal yağ pedi ile çift katmanlı kapatma (Olgu 2)



Şekil 4.16: Evre 3 MRONJ hastasında diş çekimi bölgesine TZF uygulaması (Olgu 2)



**Şekil 4.17:** Evre 3 MRONJ hastasında flebin primer kapatılması (Olgu 2)



**Şekil 4.18:** Evre 3 MRONJ hastasında post-operatif ikinci hafta intra oral görünüm (Olgu 2)

## 5. TARTIŞMA

MRONJ'un tedavisi konusunda hala bir fikir birliği yoktur ve etkilenen hastaların yaşam kalitesi önemli ölçüde azalmaktadır. Literatürde çok sayıda tedavi yöntemleri belirtilmiş ancak tekrarlanabilir ve öngörülebilir sonuçlar elde edilememiştir. Bu nedenle standart bir tedavi protokolü belirlenememiştir.

AAOMS 2022 yılında yapılan güncellemede tedavi protokollerini; cerrahi içermeyen ve cerrahi tedaviler olarak bildirmiştir. Aynı zamanda destek tedavilerden de bahsedilmiştir.<sup>(18)</sup> Günümüzde MRONJ tedavileri büyük ölçüde AAOMS tarafından tanımlanan evreye özgü yaklaşıma dayanmaktadır. Ana tedavi hedefleri ağrıyı ortadan kaldırmak, enfeksiyonu kontrol etmek ve kemik nekrozunun ilerlemesini veya oluşumunu en aza indirmektir.<sup>(18)</sup> Ancak ileri evre MRONJ tedavileri üzerinde bir fikir birliği yoktur.<sup>(108)</sup>

Tıbbi açıdan riskli olan ileri evre hastalarda cerrahi yaklaşım istenmeyebilir veya mümkün olmayabilir. Özellikle komorbiditeleri olan veya (son evre) metastatik hastalığı olan yaşlı hastalar için, rezeksiyon ve rekonstrüksiyon ile cerrahi tedavi tercih edilmeyebilir.

Kemiğin ekspoz olduğu alanların genişlemesi ve semptomların şiddetlenmesiyle nüks riskini en aza indirmek için, cerrahi içermeyen konservatif yöntemlere başvurulmuş ve olumlu sonuçları rapor edilmiştir.<sup>(61, 109-114)</sup> Cerrahi yapılan bölgelerde, yeni ekspoz kemik alanları oluşabilmektedir ve ekspoz kemik alanlarının genişlemesi ve semptomların şiddetlenmesi ile nüks riski artmaktadır.<sup>(110, 115)</sup> Bu tez çalışmasında; Cerrahi tedavi yönünden kontrendike görülen 5 hasta yalnızca PENTO ile tedavi edilmiştir. Bu hastalardan ikisinde lenf nodu metastazı, birinde kemik metastazı nedeniyle kemoterapiye başlanmıştır. Bir hastada mental retardasyon nedeniyle cerrahi planlanmamıştır. Diğer hastada ise kronik böbrek yetmezliği, astım, koah gibi sistemik hastalıklar nedeniyle genel anestezi şartlarına uygun olmadığı için cerrahi tedavi yapılamamıştır. Ayrıca 2 hastada ise; cerrahi öncesi 2 aylık PENTO kullanımları süresinde spontan sekestrasyonu takiben sekonder yara yeri iyileşmesi görüldüğü için cerrahi tedavi gerekliliği ortadan kalkmıştır.

Konservatif yöntemlere ek olarak antibiyotik rejimi, MRONJ hastalarında enfeksiyonu kontrol etmenin etkili bir yolu olarak bildirilmiştir.<sup>(61, 110, 111, 113)</sup> Sistemik antibiyotikler standart tedavinin bir parçası olarak kabul edilmekte, ancak enfeksiyon bölgesinde düşük penetrasyon oranı ve bozulmuş kan akımı nedeniyle etkinlikleri sınırlı olmaktadır.<sup>(116)</sup> Genel olarak, MRONJ için uygun antibiyotiğin bakterisidal, ekonomik ve yan etkisi olmayan bir antibiyotik olması önerilmektedir.<sup>(117)</sup> Tez çalışmasında; hastalara öncelikle bakterisidal etkinliği olan, amoksisilin/penisilin ve metronidazol kullanılmıştır. Antibiyoterapi ile PENTO kullanımı sonucunda, hastaların asemptomatik hale geçtikleri ve MRONJ evrelerinde gerileme görülmüştür.

MRONJ hastalarında cerrahi tedavinin cerrahi olmayan tedaviden daha etkili olduğunu öne süren birçok sistematik inceleme vardır.<sup>(108, 118-120)</sup> İleri MRONJ evrelerinde konservatif cerrahi debridman tercih edilen tedavi olmasına rağmen, osteonekroz sınırlarının görüntülenmesi bir sorun teşkil etmektedir. Son zamanlarda, debridmanın sınırlarını belirlemek için floresan rehberliğinde kemik rezeksiyonu tanımlanmıştır. Bu amaçla, bir floresan ışık kaynağı ile tespit edilebilen preoperatif doksisisiklin uygulanmıştır. Nekrotik ve canlı kemik bölgeleri arasında ayırım yapabilme yeteneği, nekrotik kemiğin rezeksiyon için sınırlarının intraoperatif olarak kesin bir şekilde belirlenmesine olanak sağlamıştır.<sup>(121, 122)</sup> Bu tür agresif olmayan yaklaşımlar tüm nekrotik kemiğin çıkarılmasına izin vermiş, komşu sağlıklı kemiğe zarar vermekten kaçınılmış ve daha az nükle sonuçlanmıştır.<sup>(72, 121-124)</sup> Ek olarak, daha az agresif bir yöntem olarak piezzo-elektrik cerrahi değerlendirilmiş ve MRONJ vakalarındaki cerrahi müdahalelerde değerli bir seçenek olarak rapor edilmiştir.<sup>(125-127)</sup>

Cerrahi müdahalelerin ve nekrotik kemiğin tamamen debridmanının ardından, bir diğer zorluk da yaraların ve ekspoze kemiğin mikrobiyal kontaminasyon riskini en aza indirmek için defektin primer olarak kapatılması gerekliliğidir.<sup>(128, 129)</sup> Nekrotik yumuşak ve sert dokuların rezeksiyonunu takiben, defekt bölgesinin kapatılması için, umut verici sonuçlarla çeşitli flep seçenekleri önerilmiştir. Aljohani ve arkadaşları; mukoperiosteal flep ve bukkal yağ yastığı flebi ile çift katmanlı kapatma ve obturatörlerle rehabilitasyonla başarılı sonuç rapor etmişlerdir.<sup>(130)</sup> Gallego ve arkadaşları; sekestrektomi ile birlikte pediküllü bukkal yağ yastığı flebi ile kapatma

yaparak başarılı vaka raporları sunmuşlardır.<sup>(131)</sup> Literatürdeki bu bilgiler göz önüne alındığında; hasarlı alanın büyük olduğu vakalarda, hem bölgede mukoza ile sert doku arasında bir bariyer oluşturması hem de bölgedeki doku kaybının desteklenmesi düşünülerek çift katmanlı kapatma planlanmıştır. Bu tez çalışmasında, maksillada nekrotik alanı bulunan bir hastada bukkal yağ yastığı kullanılarak ve yine maksillada lezyonu bulunan bir diğer hastada palatinalden saplı bağ dokusu kullanılarak çift katmanlı kapatma yapılmış ve primer iyileşme sağlanmıştır.

Cerrahi içermeyen tedavinin mi yoksa cerrahi tedavinin mi en iyi tedavi sonucu sağladığını araştıran randomize kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır. Bu nedenle, MRONJ tedavisinde çeşitli destekleyici tedaviler ön plana çıkmaktadır. Sistemik bir derlemede; MRONJ'un tüm evrelerinde destek tedavilerle kombine edilen cerrahi tedavinin, kısmi veya tam iyileşmeye katkıda bulunduğu belirtilmiştir.<sup>(132)</sup> Literatürde; teriparatid, lazer tedavisi, hiperbarik oksijen tedavisi, ozon tedavisi ve trombosit konsantreleri gibi çeşitli yardımcı tedaviler farklı çalışma grupları tarafından önerilmiş ve benzer şekilde başarılı sonuçlar elde edilmiştir.<sup>(59, 127, 133-136)</sup> Bu tez çalışmasında da, cerrahi tedavi yapılan hastalarda TZF kullanılarak yara yerinin iyileşmesinde olumlu sonuçlar elde edilmiştir.

Tüm bu olumlu sonuçlara rağmen; destekleyici tedaviler üzerinde de, tedavinin temel yaklaşımları üzerinde olduğu gibi bir fikir birliği bulunmamaktadır. Her hastada istenilen ve öngörülebilir destek tedavi etkinliği sunacak yaklaşımlar üzerinde yoğunlaşan çalışmalar halen sürmektedir. Bu tedaviler arasında güncel bir yaklaşım olarak uygulanan PENTO protokolü de bulunmaktadır. Literatürde PENTO medikal tedavisinin; osteoradyonekroz, MRONJ ve osteomyelit tedavisinde olumlu sinerjik etkisi olduğu tanımlanmış<sup>(95, 107)</sup> ve yakın zamanda başarılı tedavi sonuçları bildirilmiştir.<sup>(57, 137-139)</sup> Delanian ve arkadaşları; PENTO'nun defektif osteoblastik iyileşmeyi uyarabileceğini öne sürmüştür. Osteoradyonekroz için tedavi süresini 6 ila 24 ay arasında olabileceğini rapor etmişlerdir.<sup>(140)</sup> Breik ve arkadaşları tarafından hazırlanan bir makalede, patolojik kırıkları ve orokutanöz fistülleri olan ve cerrahi için uygun olmayan iki hastada mandibulada ileri evre MRONJ tedavisi için pentoksifilin ve tokoferol kullanımından sonra başarılı kemik iyileşmesi vakaları sunulmuştur.<sup>(139)</sup> Bu tez

çalışmasında da, MRONJ'a bağlı gelişen patolojik mandibula fraktürü bulunan bir hastada, PENTO kullanımı sonrası fraktürün iyileştiği ve yara yerinin kapandığı görülmüştür.

Sistemik bir derlemeye göre; sistemik antibiyotikler, PENTO ve klorheksidin gargaradan oluşan cerrahi olmayan tedavi, ileri evre MRONJ hastalarında ağrı, semptomlar ve ekspoz kemiği önemli ölçüde iyileştirmiştir.<sup>(141)</sup> Bu tez çalışmasında da, opere edilemeyen hastalarda antibiyoterapi, PENTO ve klorheksidin kullanımı sonrası literatüre benzer şekilde semptomlarda gerileme görülmüştür.

Epstein ve arkadaşları tarafından; PENTO ve antimikrobiyal tedavi sonucu MRONJ ile başvuran 6 hastada tüm lezyonların iyileştiği bildirilmiştir. Bu vakalarda, ekspoz kemik alanında %74 azalma ve semptomlarda rahatlama sağlandığı rapor edilmiştir.<sup>(61)</sup> PENTO'nun kullanıldığı 7 MRONJ hastasından oluşan bir vaka serisinde, bu protokolün güvenli ve etkili bir destek tedavi yöntemi olabileceği öne sürülmüştür.<sup>(89)</sup> Patel ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; PENTO, antibiyotiklerle birlikte PENTO, hiperbarik oksijen ile PENTO ve cerrahi tedavi ile birlikte PENTO gibi diğer tedavi alternatifleriyle karşılaştırılmıştır. En yüksek tedavi başarısı PENTO + cerrahi grubunda (%60) gözlenmiş, bunu sadece PENTO grubu (%56) ve PENTO + antibiyotik grubu (%27) izlemiştir.<sup>(142)</sup> Bu tez çalışmasında da PENTO ile birlikte cerrahi yapılan hastalarda, yalnızca PENTO kullanan hastalara göre daha fazla başarı elde edilmiştir.

PENTO (ve gerektiğinde cerrahi) ile tedavi edilen 85 ORN hastasının yer aldığı retrospektif bir çalışmada; vakaların %65,8'inde tam bir rezolüsyon bildirilmiş, hafif ve orta vakalarda PENTO'nun iyileştirici faydasının olduğu, ancak ileri vakalarda daha sınırlı olduğu bildirilmiştir.<sup>(143)</sup>

Literatürde, PENTO tedavisinin en az 6 ay boyunca veya klinik rezolüsyon elde edildiğinde uygulanması gerektiği belirtilmiştir.<sup>(140)</sup> Ancak ciddi vakaların daha uzun tedavi süreleri gerektirebileceği bildirilmiştir.<sup>(107, 140)</sup> Hastanın ne kadar süre tedavi altında kalması gerektiği net değildir. Ayrıca bir diğer tartışma konusu da hastaların günlük kullanım dozları olmuştur. Literatürde çok sayıda araştırmacı pentoksifilini günlük 800mg, tokoferolü ise 1000 i.u. ve 800 i.u. olarak kullanmışlardır. Bu tez

çalışmasında, ülkemizdeki preparatlar göz önünde bulundurularak; 800mg pentoksifilin ve 800 i.u. tokoferol kullanılmıştır. PENTO tedavisinin ideal süresini ve günlük kullanım dozunu belirlemek için iyi tasarlanmış klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.<sup>(144)</sup>

Lemus ve arkadaşları 2023 yılında yayınladıkları sistematik bir derlemede; PENTO tedavisinin hafif ve orta dereceli ORN vakaları için etkili olduğunu, ancak ilerlemiş lezyonlarda yeterli olmadığını belirtmişlerdir. Hastalığın ileri evreleri için cerrahi müdahalenin hala ilk tedavi seçeneği olarak düşünülmesi gerektiğini, ancak cerrahi tedaviden önce ve sonra PENTO tedavisinin de tavsiye edildiğini bildirmişlerdir. Bir tedavi algoritmasının geliştirilmesi gerektiğini, ancak PENTO'nun uygun farmakolojik dozlarını belirlemek için daha standart klinik çalışmalara ihtiyaç olduğunu belirtmişlerdir.<sup>(144)</sup>

Bu tez çalışmasına dahil edilen ve cerrahi olarak tedavisi kontrendike olan 3 hastada lezyonlar stabil kalmıştır, 4 hastada sekonder yara iyileşmesi görülmüştür ve yumuşak dokuda tam kapanma sağlanmıştır. Sekonder iyileşme görülen bir hastada mandibulada bulunan mevcut patolojik fraktürün de iyileştiği görülmüştür. Sekonder iyileşme görülen bir diğer hastada; mandibulanın sol tarafında iyileşme görülürken, sağ tarafında evre 2 olan lezyonun evre 1'e gerileyerek asemptomatik olduğu görülmüştür. Bu hastalar; çeşitli sistemik hastalıklar, kemoterapi ihtiyacı, metastaz ve mental retardasyon nedeniyle yalnızca PENTO ile tedavi edilmiştir.

Cerrahi olarak tedavi edilen 8 hastada primer iyileşme görülmüştür. 1 hastada cerrahi sonrası maksilladaki lezyonda primer iyileşme görülürken, mandibuladaki lezyonda sekonder iyileşme görülmüştür. Cerrahi uygulanan hastalarda yara yerlerinin iyileştiğine emin olana kadar PENTO tedavisine devam edilmiştir. Cerrahi ile tedavi edilen hastaların hiçbirinde nüks görülmemiştir. Yalnızca bir hastada; PENTO kullanmadan cerrahi tedavi yapılmış bir bölgesinde yeni oluşan lezyon gözlenmiştir. Bu hasta için PENTO başlanıp cerrahi tedavi planlanmıştır.

PENTO kullanımını takiben MRONJ lezyonlarının görüldüğü bölgelerde, gözle görülür ölçüde enflamasyon bulgularının azaldığı neredeyse kalmadığı gözlenmiştir. Yumuşak dokunun asemptomatik hale gelen sağlıklı görüntüsünün, cerrahi sonrası yara bölgesinin

primer olarak kapatılmasında fayda sağladığı düşünülmüştür. Özellikle semptomların gerilemesiyle hastaların yaşam kalitesinin önemli ölçüde arttığı gözlenmiştir.

Çalışmamızda; örneklem büyüklüğünün düşük olması, kontrol grubunun olmaması hastaların yara iyileşmesini etkileyen sistemik hastalıkları nedeniyle standardize edilememesi ve aktif kemoterapinin yara iyileşmesini değiştirmesi nedeniyle benzer özellikler taşıyan bir hasta grubu oluşturulamaması gibi limitasyonlar mevcuttur. Ancak; hastalığın gelişim mekanizmalarındaki farklı yollar ve etkenler, hastaların hayat kalitelerindeki belirgin azalma ve literatürdeki ideal yönetim ve tedavi üzerindeki görüş birliği eksikliği nedeniyle ilgili hasta grupları üzerinde yüksek sayılı ve benzer nitelikli örneklemeler kullanarak ileriye dönük kontrollü klinik çalışmaların yapılmasında belirgin zorluklar vardır. Bu bağlamda; bu tez çalışmasında amaçlandığı üzere, farklı merkezlerden rapor edilecek geriye dönük yaklaşım ve tedavi sonuçlarının kümülatif bir bilgi elde edilmesinde büyük önem arz ettiği ve ideal tedavi yaklaşımına ulaşılmasında yarar sağlayacağı kanaatindeyiz.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- Antirezorptif ve antianjiyojenik ilaçlar kemik metabolizmasını etkileyen hastalıkların tedavisinde faydaları ve olumlu özellikleri nedeniyle tercih edilmekle birlikte MRONJ riski de taşımaktadırlar.
- Antirezorptif ve antianjiyojenik ilaç tedavisi alacak, almakta olan ve almış olan hastaların onkoloğu ve/veya ilgili hekimleri, MRONJ riskini göz önünde bulundurarak tedavi öncesi, sırası ve sonrasında hastanın dental değerlendirme ve kontrolü için diş hekimi/ağız çene cerrahı ile konsültasyonunu sağlamalıdır.
- MRONJ tedavisini planlayan oral maksillofasiyal cerrahi uzmanı, tedavinin olası seyri ve sonuçlarına ilişkin görüş ve onaylarını almak üzere hastanın onkoloğu ve/veya ilgili hekimleri ile istişare etmelidir.
- Tedavi yöntemine yönelik tercihler hastaya özgü olmalı ve bireysel ihtiyaçlara göre uyarlanmalıdır.
- Hem cerrahi hem de cerrahi içermeyen tedavilerin amacı aynıdır; hastaların mevcut semptomlarının önlenmesi ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesidir.
- Uygun medikal, cerrahi ve destek yaklaşımlar ile ileri evre MRONJ olguları başarılı ve öngörülebilir biçimde tedavi edilebilmektedir.
- PENTO medikal tedavisi; MRONJ tedavisinde uygun temel yaklaşımları destekleyen ve doğru endikasyonla uygulanması halinde tedavi sonuçlarının başarılı ve öngörülebilir olmasını sağlayan bir destek tedavi yaklaşımıdır.
- Bu çalışma, gelecekte daha yüksek sayıda örneklemelerle yapılacak olan kontrollü klinik çalışmalara temel niteliği oluşturabilir ve ileri evre MRONJ'un ideal tedavisi üzerinde bir fikir birliğine varılmasına yardımcı olabilir.

## KAYNAKLAR

1. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws--2009 update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67(5 Suppl):2-12.
2. Sarin J, DeRossi SS, Akintoye SO. Updates on bisphosphonates and potential pathobiology of bisphosphonate-induced jaw osteonecrosis. *Oral Dis.* 2008;14(3):277-85.
3. Bagan JV, Murillo J, Jimenez Y, Poveda R, Milian MA, Sanchis JM, et al. Avascular jaw osteonecrosis in association with cancer chemotherapy: series of 10 cases. *J Oral Pathol Med.* 2005;34(2):120-3.
4. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003;61(9):1115-7.
5. Migliorati CA. Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis. *J Clin Oncol.* 2003;21(22):4253-4.
6. Ferretti G, Fabi A, Carlini P, Papaldo P, Cordiali Fei P, Di Cosimo S, et al. Zoledronic-acid-induced circulating level modifications of angiogenic factors, metalloproteinases and proinflammatory cytokines in metastatic breast cancer patients. *Oncology.* 2005;69(1):35-43.
7. Santini D, Vincenzi B, Avvisati G, Dicuonzo G, Battistoni F, Gavasci M, et al. Pamidronate induces modifications of circulating angiogenetic factors in cancer patients. *Clin Cancer Res.* 2002;8(5):1080-4.
8. Conte P, Coleman R. Bisphosphonates in the treatment of skeletal metastases. *Semin Oncol.* 2004;31(5 Suppl 10):59-63.
9. Metcalf S, Pandha HS, Morgan R. Antiangiogenic effects of zoledronate on cancer neovasculature. *Future Oncol.* 2011;7(11):1325-33.
10. Landesberg R, Woo V, Cremers S, Cozin M, Marolt D, Vunjak-Novakovic G, et al. Potential pathophysiological mechanisms in osteonecrosis of the jaw. *Ann N Y Acad Sci.* 2011;1218:62-79.
11. Reid IR. Osteonecrosis of the jaw: who gets it, and why? *Bone.* 2009;44(1):4-10.

12. Yamashita J, Koi K, Yang DY, McCauley LK. Effect of zoledronate on oral wound healing in rats. *Clin Cancer Res*. 2011;17(6):1405-14.
13. Hansen T, Kunkel M, Weber A, James Kirkpatrick C. Osteonecrosis of the jaws in patients treated with bisphosphonates - histomorphologic analysis in comparison with infected osteoradionecrosis. *J Oral Pathol Med*. 2006;35(3):155-60.
14. Agarwala S, Jain D, Joshi VR, Sule A. Efficacy of alendronate, a bisphosphonate, in the treatment of AVN of the hip. A prospective open-label study. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44(3):352-9.
15. Lai KA, Shen WJ, Yang CY, Shao CJ, Hsu JT, Lin RM. The use of alendronate to prevent early collapse of the femoral head in patients with nontraumatic osteonecrosis. A randomized clinical study. *J Bone Joint Surg Am*. 2005;87(10):2155-9.
16. Little DG, Peat RA, McEvoy A, Williams PR, Smith EJ, Baldock PA. Zoledronic acid treatment results in retention of femoral head structure after traumatic osteonecrosis in young Wistar rats. *J Bone Miner Res*. 2003;18(11):2016-22.
17. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update. *J Oral Maxillofac Surg*. 2014;72(10):1938-56.
18. Ruggiero SL, Dodson TB, Aghaloo T, Carlson ER, Ward BB, Kademani D. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws-2022 Update. *J Oral Maxillofac Surg*. 2022;80(5):920-43.
19. Aghaloo T, Hazboun R, Tetradis S. Pathophysiology of Osteonecrosis of the Jaws. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*. 2015;27(4):489-96.
20. Delanian S, Balla-Mekias S, Lefaix JL. Striking regression of chronic radiotherapy damage in a clinical trial of combined pentoxifylline and tocopherol. *J Clin Oncol*. 1999;17(10):3283-90.
21. Hughes J, Baron R, Buckland D, Cooke M, Craig J, Duffield D, et al. Phosphorus Necrosis of the Jaw: A Present-day Study: With Clinical and Biochemical Studies. *Occupational and Environmental Medicine*. 1962;19(2):83-99.

22. Marx RE. Uncovering the cause of "phossy jaw" Circa 1858 to 1906: oral and maxillofacial surgery closed case files-case closed. *J Oral Maxillofac Surg*. 2008;66(11):2356-63.
23. Mehrotra B, editor Osteonecrosis of the maxilla: an unusual complication of prolonged bisphosphonate therapy. A case report. *Proc Am Soc Clin Oncol*; 2003.
24. Niibe K, Ouchi T, Iwasaki R, Nakagawa T, Horie N. Osteonecrosis of the jaw in patients with dental prostheses being treated with bisphosphonates or denosumab. *Journal of Prosthodontic research*. 2015;59(1):3-5.
25. O'Halloran M, Boyd N, Smith A. Denosumab and osteonecrosis of the jaws—the pharmacology, pathogenesis and a report of two cases. *Australian dental journal*. 2014;59(4):516-9.
26. Aghaloo T, Chaichanasakul T, Bezouglaia O, Kang B, Franco R, Dry S, et al. Osteogenic potential of mandibular vs. long-bone marrow stromal cells. *Journal of dental research*. 2010;89(11):1293-8.
27. Koch FP, Walter C, Hansen T, Jäger E, Wagner W. Osteonecrosis of the jaw related to sunitinib. *Oral and maxillofacial surgery*. 2011;15(1):63-6.
28. Serra E, Paolantonio M, Spoto G, Mastrangelo F, Tete S, Dolci M. Bevacizumab-related osteonecrosis of the jaw. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*. 2009;22(4):1121-3.
29. Van Poznak C. Osteonecrosis of the jaw and bevacizumab therapy. *Breast cancer research and treatment*. 2010;122(1):189-91.
30. Fusco V, Santini D, Armento G, Tonini G, Campisi G. Osteonecrosis of jaw beyond antiresorptive (bone-targeted) agents: new horizons in oncology. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2016;15(7):925-35.
31. King R, Tanna N, Patel V. Medication-related osteonecrosis of the jaw unrelated to bisphosphonates and denosumab-a review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2019;127(4):289-99.
32. Nicolatou-Galitis O, Kouri M, Papadopoulou E, Vardas E, Galiti D, Epstein JB, et al. Osteonecrosis of the jaw related to non-antiresorptive medications: a systematic review. *Supportive Care in Cancer*. 2019;27(2):383-94.

33. Sacco R, Shah S, Leeson R, Moraschini V, de Almeida Barros Mourao CF, Akintola O, et al. Osteonecrosis and osteomyelitis of the jaw associated with tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) inhibitors: a systematic review. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2020;58(1):25-33.
34. Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the J, Yoneda T, Hagino H, Sugimoto T, Ohta H, Takahashi S, et al. Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw: Position Paper 2017 of the Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the Jaw. *J Bone Miner Metab*. 2017;35(1):6-19.
35. Yarom N, Elad S, Madrid C, Migliorati CA. Osteonecrosis of the jaws induced by drugs other than bisphosphonates - a call to update terminology in light of new data. *Oral Oncol*. 2010;46(1):e1.
36. Hamadeh IS, Ngwa BA, Gong Y. Drug induced osteonecrosis of the jaw. *Cancer Treat Rev*. 2015;41(5):455-64.
37. Black DM, Rosen CJ. Postmenopausal osteoporosis. *New England Journal of Medicine*. 2016;374(3):254-62.
38. Johnston CB, Dagar M. Osteoporosis in older adults. *Medical Clinics*. 2020;104(5):873-84.
39. Kuroshima S, Nakajima K, Sasaki M, I T, Sumita Y, Asahara T, et al. Systemic administration of quality- and quantity-controlled PBMNCs reduces bisphosphonate-related osteonecrosis of jaw-like lesions in mice. *Stem Cell Res Ther*. 2019;10(1):209.
40. Kün-Darbois J-D, Libouban H, Mabilieu G, Pascaretti-Grizon F, Chappard D. Bone mineralization and vascularization in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: an experimental study in the rat. *Clinical oral investigations*. 2018;22(9):2997-3006.
41. Ishtiaq S, Edwards S, Sankaralingam A, Evans BAJ, Elford C, Frost ML, et al. The effect of nitrogen containing bisphosphonates, zoledronate and alendronate, on the production of pro-angiogenic factors by osteoblastic cells. *Cytokine*. 2015;71(2):154-60.
42. Santini D, Vincenzi B, Dicuonzo G, Avvisati G, Massacesi C, Battistoni F, et al. Zoledronic acid induces significant and long-lasting modifications of circulating angiogenic factors in cancer patients. *Clinical Cancer Research*. 2003;9(8):2893-7.

43. Gao S-y, Lin R-b, Huang S-h, Liang Y-j, Li X, Zhang S-e, et al. PDGF-BB exhibited therapeutic effects on rat model of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw by enhancing angiogenesis and osteogenesis. *Bone*. 2021;144:115117.
44. Yang G, Hamadeh IS, Katz J, Riva A, Lakatos P, Balla B, et al. SIRT1/HERC4 locus associated with bisphosphonate - induced osteonecrosis of the jaw: an exome - wide association analysis. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2018;33(1):91-8.
45. Sarasquete ME, Garcia-Sanz R, Marin L, Alcoceba M, Chillón MC, Balanzategui A, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw is associated with polymorphisms of the cytochrome P450 CYP2C8 in multiple myeloma: a genome-wide single nucleotide polymorphism analysis. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2008;112(7):2709-12.
46. Yang G, Collins JM, Rafiee R, Singh S, Langaee T, McDonough CW, et al. SIRT1 gene SNP rs932658 is associated with medication - related osteonecrosis of the jaw. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2021;36(2):347-56.
47. Lee KH, Kim S-H, Kim CH, Min BJ, Kim GJ, Lim Y, et al. Identifying genetic variants underlying medication-induced osteonecrosis of the jaw in cancer and osteoporosis: a case control study. *Journal of translational medicine*. 2019;17(1):1-11.
48. Kastiris E, Melea P, Bagratuni T, Melakopoulos I, Gavriatopoulou M, Roussou M, et al. Genetic factors related with early onset of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma under zoledronic acid therapy. *Leukemia & Lymphoma*. 2017;58(10):2304-9.
49. 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(3):415-23.
50. 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(2):243-53.
51. Svejda B, Ch M, Gruber R, Ch B, Ch S, Gasser R, et al. Position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). *Wiener Medizinische Wochenschrift (1946)*. 2016;166(1-2):68-74.

52. Sim I-W, Sanders KM, Borromeo GL, Seymour JF, Ebeling PR. Declining incidence of medication-related osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015;100(10):3887-93.
53. Campisi G, Mauceri R, Bertoldo F, Bettini G, Biasotto M, Colella G, et al. Medication-related osteonecrosis of jaws (MRONJ) prevention and diagnosis: Italian consensus update 2020. *MDPI*; 2020.
54. Hadaya D, Soundia A, Freymiller E, Grogan T, Elashoff D, Tetradis S, et al. Nonsurgical management of medication-related osteonecrosis of the jaws using local wound care. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2018;76(11):2332-9.
55. Walton K, Grogan TR, Eshaghzadeh E, Hadaya D, Elashoff DA, Aghaloo TL, et al. Medication related osteonecrosis of the jaw in osteoporotic vs oncologic patients—quantifying radiographic appearance and relationship to clinical findings. *Dentomaxillofacial Radiology*. 2019;48(1):20180128.
56. Coropciuc R-G, Grisar K, Aerden T, Schol M, Schoenaers J, Politis C. Medication-related osteonecrosis of the jaw in oncological patients with skeletal metastases: conservative treatment is effective up to stage 2. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2017;55(8):787-92.
57. Varoni EM, Lombardi N, Villa G, Pispero A, Sardella A, Lodi G. Conservative management of medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ): A retrospective cohort study. *Antibiotics*. 2021;10(2):195.
58. Soundia A, Hadaya D, Mallya SM, Aghaloo TL, Tetradis S. Radiographic predictors of bone exposure in patients with stage 0 medication-related osteonecrosis of the jaws. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*. 2018;126(6):537-44.
59. Freiburger JJ, Padilla-Burgos R, McGraw T, Suliman HB, Kraft KH, Stolp BW, et al. What is the role of hyperbaric oxygen in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a randomized controlled trial of hyperbaric oxygen as an adjunct to surgery and antibiotics. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2012;70(7):1573-83.
60. Ripamonti CI, Cislighi E, Mariani L, Maniezzo M. Efficacy and safety of medical ozone (O<sub>3</sub>) delivered in oil suspension applications for the treatment of

osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases treated with bisphosphonates: Preliminary results of a phase I–II study. *Oral oncology*. 2011;47(3):185-90.

61. Epstein MS, Wicknick FW, Epstein JB, Berenson JR, Gorsky M. Management of bisphosphonate-associated osteonecrosis: pentoxifylline and tocopherol in addition to antimicrobial therapy. An initial case series. *Oral Surgery, Oral medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2010;110(5):593-6.

62. Morishita K, Yamada S-i, Kawakita A, Hashidume M, Tachibana A, Takeuchi N, et al. Treatment outcomes of adjunctive teriparatide therapy for medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): A multicenter retrospective analysis in Japan. *Journal of Orthopaedic Science*. 2020;25(6):1079-83.

63. Williamson R. Surgical management of bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaws. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 2010;39(3):251-5.

64. Adornato MC, Morcos I, Rozanski J. The treatment of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws with bone resection and autologous platelet-derived growth factors. *The Journal of the American Dental Association*. 2007;138(7):971-7.

65. Wilde F, Heufelder M, Winter K, Hendricks J, Frerich B, Schramm A, et al. The role of surgical therapy in the management of intravenous bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2011;111(2):153-63.

66. Stanton DC, Balasanian E. Outcome of surgical management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: review of 33 surgical cases. *Journal of oral and maxillofacial surgery*. 2009;67(5):943-50.

67. Wutzl A, Biedermann E, Wanschitz F, Seemann R, Klug C, Baumann A, et al. Treatment results of bisphosphonate - related osteonecrosis of the jaws. *Head & Neck: Journal for the Sciences and Specialties of the Head and Neck*. 2008;30(9):1224-30.

68. Abu-Id MH, Warnke PH, Gottschalk J, Springer I, Wiltfang J, Yahya A, et al. “Bis-phossy jaws”—high and low risk factors for bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 2008;36(2):95-103.

69. Carlson ER, Basile JD. The role of surgical resection in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2009;67(5):85-95.

70. Carlson ER. Management of antiresorptive osteonecrosis of the jaws with primary surgical resection. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2014;72(4):655-7.
71. Watters AL, Hansen HJ, Williams T, Chou JF, Riedel E, Halpern J, et al. Intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: Long-term follow-up of 109 patients. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*. 2013;115(2):192-200.
72. Ristow O, Rückschloß T, Müller M, Berger M, Kargus S, Pautke C, et al. Is the conservative non-surgical management of medication-related osteonecrosis of the jaw an appropriate treatment option for early stages? A long-term single-center cohort study. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 2019;47(3):491-9.
73. Carlson ER, Schlott BJ. Anti-resorptive osteonecrosis of the jaws: facts forgotten, questions answered, lessons learned. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics*. 2014;26(2):171-91.
74. Kyrgidis A, Vahtsevanos K, Koloutsos G, Andreadis C, Boukovinas I, Teleioudis Z, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a case-control study of risk factors in breast cancer patients. *J Clin Oncol*. 2008;26(28):4634-8.
75. Nisi M, La Ferla F, Karapetsa D, Gennai S, Ramaglia L, Graziani F, et al. Conservative surgical management of patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a series of 120 patients. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2016;54(8):930-5.
76. Klingelhöffer C, Zeman F, Meier J, Reichert TE, Ettl T. Evaluation of surgical outcome and influencing risk factors in patients with medication-related osteonecrosis of the jaws. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 2016;44(10):1694-9.
77. Giudice A, Barone S, Diodati F, Antonelli A, Nocini R, Cristofaro MG. Can surgical management improve resolution of medication-related osteonecrosis of the jaw at early stages? A prospective cohort study. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2020;78(11):1986-99.
78. Choukroun J, Adda F, Schoeffler C, Vervelle A. Une opportunité en parodontologie: le PRF. *Implantodontie*. 2001;42(55):e62.

79. Kobayashi E, Flückiger L, Fujioka-Kobayashi M, Sawada K, Sculean A, Schaller B, et al. Comparative release of growth factors from PRP, PRF, and advanced-PRF. *Clinical oral investigations*. 2016;20(9):2353-60.
80. He L, Lin Y, Hu X, Zhang Y, Wu H. A comparative study of platelet-rich fibrin (PRF) and platelet-rich plasma (PRP) on the effect of proliferation and differentiation of rat osteoblasts in vitro. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2009;108(5):707-13.
81. Dohan Ehrenfest DM, de Peppo GM, Doglioli P, Sammartino G. Slow release of growth factors and thrombospondin-1 in Choukroun's platelet-rich fibrin (PRF): a gold standard to achieve for all surgical platelet concentrates technologies. *Growth factors*. 2009;27(1):63-9.
82. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part III: leucocyte activation: a new feature for platelet concentrates? *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2006;101(3):e51-e5.
83. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part I: technological concepts and evolution. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2006;101(3):e37-e44.
84. Strauss F-J, Nasirzade J, Kargarpour Z, Stähli A, Gruber R. Effect of platelet-rich fibrin on cell proliferation, migration, differentiation, inflammation, and osteoclastogenesis: a systematic review of in vitro studies. *Clinical oral investigations*. 2020;24(2):569-84.
85. Chen Y, Chen L, Liu S, Luo G. Flow characteristics analysis of purge gas in unitary pebble beds by CFD simulation coupled with DEM geometry model for fusion blanket. *Fusion Engineering and Design*. 2017;114:84-90.
86. Keravis T, Lugnier C. Cyclic nucleotide phosphodiesterase (PDE) isozymes as targets of the intracellular signalling network: benefits of PDE inhibitors in various diseases and perspectives for future therapeutic developments. *British journal of pharmacology*. 2012;165(5):1288-305.

87. Martos-Fernández M, Saez-Barba M, López-López J, Estrugo-Devesa A, Balibrea-del-Castillo JM, Bescós-Atín C. Pentoxifylline, tocopherol, and clodronate for the treatment of mandibular osteoradionecrosis: a systematic review. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*. 2018;125(5):431-9.
88. Yalcin-Ulker GM, Cumbul A, Duygu-Capar G, Uslu Ü, Sencift K. Preventive effect of phosphodiesterase inhibitor pentoxifylline against medication-related osteonecrosis of the jaw: an animal study. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2017;75(11):2354-68.
89. Owosho AA, Estilo CL, Huryn JM, Yom SK. Pentoxifylline and tocopherol in the management of cancer patients with medication-related osteonecrosis of the jaw: an observational retrospective study of initial case series. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*. 2016;122(4):455-9.
90. Magremanne M, Reyckler H. Pentoxifylline and Tocopherol in the Treatment of Yearly Zoledronic Acid–Related Osteonecrosis of the Jaw in a Corticosteroid-Induced Osteoporosis. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2014;72(2):334-7.
91. Magnusson M, Gunnarsson M, Berntorp E, Björkman S, Höglund P. Effects of pentoxifylline and its metabolites on platelet aggregation in whole blood from healthy humans. *European journal of pharmacology*. 2008;581(3):290-5.
92. Neuner P, Klosner G, Schauer E, Pourmojib M, Macheiner W, Grünwald C, et al. Pentoxifylline in vivo down-regulates the release of IL-1 beta, IL-6, IL-8 and tumour necrosis factor-alpha by human peripheral blood mononuclear cells. *Immunology*. 1994;83(2):262.
93. Thiel M, Bardenheuer H. Drug therapy of sepsis. An indication for pentoxifylline? *Der Anaesthesist*. 1994;43(4):249-56.
94. Paradowski P, Zeman K. Pentoxifylline. *Postepy Higieny i Medycyny Doswiadczalnej*. 1995;49(2):201-20.
95. Lyons A, Brennan P. Pentoxifylline—a review of its use in osteoradionecrosis. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2017;55(3):230-4.
96. Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC. *As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman-13*: Artmed Editora; 2018.

97. Rucker RB, Zempleni J, Suttie JW, McCormick DB. Handbook of vitamins: Crc Press; 2007.
98. MacDonald-Wicks LK, Garg ML. Vitamin E supplementation in the mitigation of carbon tetrachloride induced oxidative stress in rats. The Journal of nutritional biochemistry. 2003;14(4):211-8.
99. Singh U, Devaraj S, Jialal I. Vitamin E, oxidative stress, and inflammation. Annual review of nutrition. 2005;25:151.
100. Åsman B, Wijkander P, Hjerpe A. Reduction of collagen degradation in experimental granulation tissue by vitamin E and selenium. Journal of clinical periodontology. 1994;21(1):45-7.
101. Shuid AN, Mehat Z, Mohamed N, Muhammad N, Soelaiman IN. Vitamin E exhibits bone anabolic actions in normal male rats. Journal of Bone and Mineral Metabolism. 2010;28(2):149-56.
102. Norazlina M, Lee P, Lukman H, Nazrun A, Ima-Nirwana S. Effects of vitamin E supplementation on bone metabolism in nicotine-treated rats. Singapore medical journal. 2007;48(3):195.
103. Wolf RL, Cauley JA, Pettinger M, Jackson R, Lacroix A, Leboff MS, et al. Lack of a relation between vitamin and mineral antioxidants and bone mineral density: results from the Women's Health Initiative-. The American journal of clinical nutrition. 2005;82(3):581-8.
104. Norazlina M, Ima - Nirwana S, Gapor MTA, Khalid BAK. Tocotrienols are needed for normal bone calcification in growing female rats. Asia Pacific journal of clinical nutrition. 2002;11(3):194-9.
105. Hatipoglu M, Alptekin NÖ, AVUNDUK MC. Deneysel periodontitis oluşturulmuş diyabetik sıçanlarda  $\alpha$ -tokoferol'ün alveoler kemik kaybı üzerine etkileri. Cumhuriyet Dental Journal. 2014;17(4):380-8.
106. Dutta A, Dutta SK. Vitamin E and its role in the prevention of atherosclerosis and carcinogenesis: a review. Journal of the American College of Nutrition. 2003;22(4):258-68.
107. Delanian S, Chatel C, Porcher R, Depondt J, Lefaix J-L. Complete restoration of refractory mandibular osteoradionecrosis by prolonged treatment with a pentoxifylline-

- tocopherol-clodronate combination (PENTOCLO): a phase II trial. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*. 2011;80(3):832-9.
108. Goker F, Grecchi E, Grecchi F, Francetti L, Del Fabbro M. Treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). A systematic review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021;25:2662-73.
109. 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. *Journal of Oral Pathology & Medicine*. 2016;45(9):718-20.
110. 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.
111. Nicolatou-Galitis O, Papadopoulou E, Sarri T, Boziari P, Karayianni A, Kyrtsionis M-C, et al. Osteonecrosis of the jaw in oncology patients treated with bisphosphonates: prospective experience of a dental oncology referral center. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2011;112(2):195-202.
112. Hoefert S, Eufinger H. Relevance of a prolonged preoperative antibiotic regime in the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2011;69(2):362-80.
113. Seo MH, Eo MY, Myoung H, Kim SM, Lee JH. The effects of pentoxifylline and tocopherol in jaw osteomyelitis. *Journal of the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 2020;46(1):19.
114. Troeltzsch M, Probst F, Troeltzsch M, Ehrenfeld M, Otto S. Conservative management of medication-related osteonecrosis of the maxilla with an obturator prosthesis. *The Journal of prosthetic dentistry*. 2015;113(3):236-41.
115. Ruggiero SL, Kohn N. Disease stage and mode of therapy are important determinants of treatment outcomes for medication-related osteonecrosis of the jaw. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2015;73(12):S94-S100.
116. Jakiel J, Rahnama M, Szczerba-Gwóźdz J. Treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws—a report of seven cases. *Contemporary Oncology/Współczesna Onkologia*. 2016;20(6):489-90.

117. Ji X, Pushalkar S, Li Y, Glickman R, Fleisher K, Saxena D. Antibiotic effects on bacterial profile in osteonecrosis of the jaw. *Oral diseases*. 2012;18(1):85-95.
118. Rupel K, Ottaviani G, Gobbo M, Contardo L, Tirelli G, Vescovi P, et al. A systematic review of therapeutical approaches in bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Oral oncology*. 2014;50(11):1049-57.
119. Fliefel R, Tröltzsch M, Kühnisch J, Ehrenfeld M, Otto S. Treatment strategies and outcomes of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) with characterization of patients: a systematic review. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 2015;44(5):568-85.
120. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O'Ryan F, et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2015;30(1):3-23.
121. Pautke C, Bauer F, Otto S, Tischer T, Steiner T, Weitz J, et al. 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*. 2011;69(1):84-91.
122. Pautke C, Bauer F, Tischer T, Kreutzer K, Weitz J, Kesting M, et al. Fluorescence-guided bone resection in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2009;67(3):471-6.
123. Giudice A, Bennardo F, Barone S, Antonelli A, Figliuzzi MM, Fortunato L. Can autofluorescence guide surgeons in the treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw? A prospective feasibility study. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2018;76(5):982-95.
124. Otto S, Schnoedt EM, Haidari S, Brunner TF, Aljohani S, Mosleh M, et al. Autofluorescence-guided surgery for the treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): a retrospective single-center study. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*. 2021;131(5):519-26.
125. Blus C, Szmukler-Moncler S, Giannelli G, Denotti G, Orrù G. Use of ultrasonic bone surgery (piezosurgery) to surgically treat bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJ). a case series report with at least 1 year of follow-up. *The Open Dentistry Journal*. 2013;7:94.

126. Blus C, Giannelli G, Szmukler-Moncler S, Orru G. Treatment of medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) with ultrasonic piezoelectric bone surgery. A case series of 20 treated sites. *Oral and maxillofacial surgery*. 2017;21:41-8.
127. Goker F, Donati G, Grecchi F, Sparaco A, Ghezzi M, Rania V, et al. Treatment of BRONJ with ozone/oxygen therapy and debridement with piezoelectric surgery. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2020;24(17):9094-103.
128. Mücke T, Koerdts S, Jung M, Mitchell DA, Wolff K-D, Kesting MR, et al. The role of mylohyoid flap in the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 2016;44(4):369-73.
129. Mücke T, Koschinski J, Deppe H, Wagenpfeil S, Pautke C, Mitchell DA, et al. Outcome of treatment and parameters influencing recurrence in patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2011;137:907-13.
130. Aljohani S, Troeltzsch M, Hafner S, Kaeppler G, Mast G, Otto S. Surgical treatment of medication - related osteonecrosis of the upper jaw: Case series. *Oral diseases*. 2019;25(2):497-507.
131. Gallego L, Junquera L, Pelaz A, Hernando J, Megías J. The use of pedicled buccal fat pad combined with sequestrectomy in bisphosphonate-related osteonecrosis of the maxilla. *Medicina oral, patologia oral y cirugía bucal*. 2012;17(2):e236.
132. Di Fede O, Canepa F, Panzarella V, Mauceri R, Del Gaizo C, Bedogni A, et al. The treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw (Mronj): a systematic review with a pooled analysis of only surgery versus combined protocols. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021;18(16):8432.
133. 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. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2015;44(12):1558-64.
134. Mourão CFdAB, Calasans-Maia M, Del Fabbro M, Vieira FLD, de Mello Machado RC, Capella R, et al. The use of Platelet-rich Fibrin in the management of medication-related osteonecrosis of the jaw: A case series. *Journal of stomatology, oral and maxillofacial surgery*. 2020;121(1):84-9.

135. Del Fabbro M, Taschieri S, Goker F. Platelet concentrates as an adjunctive therapy for medication-related osteonecrosis of the Jaw: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Growth Factors and Stem Cells in Dentistry*. 2018;1(2):48.
136. Merigo E, Cella L, Oppici A, Arbasi MC, Clini F, Fontana M, et al. Combined approach to treat medication-related osteonecrosis of the jaws. *Journal of Lasers in Medical Sciences*. 2018;9(2):92.
137. Cavalcante RC, Tomasetti G. Pentoxifylline and tocopherol protocol to treat medication-related osteonecrosis of the jaw: A systematic literature review. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 2020;48(11):1080-6.
138. Kolokythas A, Rasmussen J, Reardon J, Feng C. Management of osteoradionecrosis of the jaws with pentoxifylline–tocopherol: a systematic review of the literature and meta-analysis. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 2019;48(2):173-80.
139. Breik O, Tocaciu S, Briggs K, Saief ST, Richardson S. Is there a role for pentoxifylline and tocopherol in the management of advanced osteoradionecrosis of the jaws with pathological fractures? Case reports and review of the literature. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2019;48(8):1022-7.
140. Delanian S, Depondt J, Lefaix JL. Major healing of refractory mandible osteoradionecrosis after treatment combining pentoxifylline and tocopherol: a phase II trial. *Head & Neck: Journal for the Sciences and Specialties of the Head and Neck*. 2005;27(2):114-23.
141. Heifetz-Li JJ, Abdelsamie S, Campbell CB, Roth S, Fielding AF, Mulligan JP. Systematic review of the use of pentoxifylline and tocopherol for the treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*. 2019;128(5):491-7. e2.
142. Patel V, Gadiwalla Y, Sassoon I, Sproat C, Kwok J, McGurk M. Use of pentoxifylline and tocopherol in the management of osteoradionecrosis. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2016;54(3):342-5.

143. Lyons A, Osher J, Warner E, Kumar R, Brennan PA. Osteoradionecrosis—a review of current concepts in defining the extent of the disease and a new classification proposal. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2014;52(5):392-5.
144. Arqueros-Lemus M, Mariño-Recabarren D, Niklander S, Martínez-Flores R, Moraga V. Pentoxifylline and tocopherol for the treatment of osteoradionecrosis of the jaws. A systematic review. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*. 2023:25729-.



**Burslar-Ödüller:****Bildiriler – Sözlü Sunum:**

1. Yıldırım Nelli, Demiray Mehmet, Cipoğlu Selen Elif, Şimşek Kaya Göksel, Sindel Alper, Altay Mehmet Ali (2019). Anti-Hipertansif İlaçlar ve Osseointegrasyon- İmplant Sağkalımı ve Başarısı Üzerine Retrospektif Bir Çalışma. Turkish Association of Oral and Maxillofacial Surgery 26th International Scientific Congress.

**Bildiriler – Poster Sunumu:**

1. Yıldırım Nelli, Demiray Mehmet, Altay Mehmet Ali (2020). Oral Liken Planus Vakalarında Topikal Kortikosteroid Kullanımı: Olgu Serisi. Uluslararası Ağız Kanseri Kongresi.
2. Demiray Mehmet, Bilgin Busehan, Raslanin Eldar, Özalp Öznur, Sindel Alper (2021). Wharton Kanalında Görülen Megalite Konservatif Tedavi Yaklaşımı: Olgu Sunumu. Turkish Association of Oral and Maxillofacial Surgery 28th International Scientific Congress.