

BÖLÜM 5

MRONJ GÜNCEL TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Utku BAHRAN¹

GİRİŞ

MRONJ (medication related osteoradionecrosis of the jaw) bazı ilaçların kullanımı sonucunda çene kemiklerinin avaskülerize hale gelip beslenemediği ve buna bağlı nekroz alanlarının olduğu bir hastalıktır. İlk tanımlandığında BRONJ (biphosphonate related osteoradionecrosis of the jaw) olarak isimlendirilirken ilerleyen yıllarda sadece bifosfonatlar değil başka ilaçların kullanımına bağlı olarak da meydana gelebildiği anlaşılmıştır. Bu nedenle ismi MRONJ olarak değiştirilmiştir. MRONJ etkeni ilaçlar antiresorptif ve antianjiyojenik grubu ilaçlardır. Maksillo-fasiyal bölgede fistül, pürülan akıntı, ağrı ve halitozis ile karakterizedir. İlerleyen aşamalarda nekrotik kemik alanları ekspoz olur ve patolojik fraktürler görülebilir.

MRONJ tanısının konulabilmesi için 3 temel şart;

1. Halihazırda veya önceden tek başına antiresorptif ilaç kullanımı veya diğer immünomodülatör veya antianjiyojenik ilaçlarla birlikte kombine kullanım.
2. 8 haftadan daha uzun süredir var olan ekspoz nekroz kemik alanları veya intra/ekstraoral fistül yoluyla ulaşılabilen nekroz kemik alanları varlığı.
3. Çene kemiklerini ilgilendiren radyoterapi veya metastatik hastalık öyküsü olmamasıdır.

Hastalığın şiddetine göre 4 aşamada değerlendirilir. Önceden IV ya da oral yolla antiresorptif ilaç kullanmış ancak asemptomatik olan hastalar risk grubundadır.

EVRE 0

Bu aşamada klinik olarak nekrotik kemik alanları gözlenmez ancak spesifik olmayan semptomlar, klinik ve radyografik bulgular mevcuttur.

¹ Dr.Öğr. Üyesi, Altınbaş Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş ve Çene Cerrahisi AD., utku.bahran@altinbas.edu.tr, ORCID iD 0000-0002-0068-6837

talarda uygulanmayanlara göre cerrahi tedavi süresinde ve sayısında azalma bildirilmişlerdir. Teriparatide uygulanan hastalarda serum CTX, 25-OH-vitaminD ve kalsiyum seviyeleri daha yüksek olarak görülürken kemik yoğunlukları da daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlar teriparatidin kemik remodelasyon sürecine katkı sağladığını ve kemik metabolizmasını hızlandığını işaret etmektedir.

Çok merkezli başka güncel bir çalışma (22) osteoporoz tedavisinde kullanılan ilaçlara bağlı oluşan MRONJ vakalarında en sık kullanılan ilacın subkütanöz denosumab (37%) ve oral alendronik asit (26%) olduğunu bildirmiştir. Metastatik kanserlerin tedavisinde kullanılan ilaçlara bağlı oluşan MRONJ vakalarında ise subkütanöz denosumab (42%) ve zoledronik asit (39%) olarak bildirilmiştir. Hastalığın en çok görüldüğü dental işlemler dentoalveolar cerrahilerdir. Periodontal hastalıklar ise hastalarda en sık gözlenen hastalık grubudur. Çalışma grubundaki hastalarda MRONJ oluşan primer saha molar (45%) ve premolar bölge (24%) olarak bildirilmiştir. Hastalık oluşana kadar olan ilaç kullanım süreleri osteoporoz hastalarında kemik metastazı olan kanser hastalarına göre daha uzun olarak görülmüştür. Çalışma grubundaki hastalarda literatürle paralel olarak kadınlarda (70%) daha sık MRONJ görülmüştür. Rekürrens oranı ise erkeklerde daha yüksek olarak bildirilmiştir. Hastaların 69%'unda eşlik eden sistemik hastalıklar mevcuttur. En sık olanlar; hipertansiyon, kalp hastalıkları ve diyabettir.

SONUÇ

Erken aşamalarda koruyucu uygulamalar etkiliyken ileri aşamalarda invaziv cerrahiler daha etkili olmaktadır. Nekrotik sekestiraların cerrahi olarak uzaklaştırılması hastalığın prognozu açısından önemlidir. Metastatik kemik kanserlerine bağlı olarak MRONJ oluşma sıklığı osteoporoza göre daha yüksektir. Kadın hastalarda daha çok görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Fleisher KE, Welch G, Kottal S, et al: Predicting risk for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: CTX versus radiographic markers. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 110:509, 2010
2. Wehrhan F, Gross C, Creutzburg K, et al: Osteoclastic expression of higher-level regulators NFATc1 and BCL6 in medication-related osteonecrosis of the jaw secondary to bisphosphonate therapy: A comparison with osteoradionecrosis and osteomyelitis. J Transl Med 17:69, 2019.
3. de Molon RS, Shimamoto H, Bezouglaia O, et al: OPG-Fc but not zoledronic acid discontinuation reverses osteonecrosis of the jaws (ONJ) in mice. J Bone Miner Res 30:1627, 2015
4. Hadaya D, Soundia A, Gkouveris I, et al: Antiresorptive-type and discontinuation-timing Affect ONJ burden. J Dent Res 100:746, 2021
5. Ishtiaq S, Edwards S, Sankaralingam A, et al: The effect of nitrogen containing bisphosphonates, zoledronate and alendronate, on the production of pro-angiogenic factors by osteoblastic cells. Cytokine 71:154, 2015

6. Kun-Darbois JD, Libouban H, Mabilieu G, et al: Bone mineralization and vascularization in bisphosphonate-related
7. Gao SY, Lin RB, Huang SH, et al: PDGF-BB exhibited therapeutic effects on rat model of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw by enhancing angiogenesis and osteogenesis. *Bone* 144:115117, 2021
8. Bi Y, Gao Y, Ehrchiou D, et al: Bisphosphonates cause osteonecrosis of the jaw-like disease in mice. *Am J Pathol* 177:280, 2010.
9. Gkouveris I, Hadaya D, Soundia A, et al: Vasculature submucosal changes at early stages of osteonecrosis of the jaw (ONJ). *Bone* 123:234, 2019
10. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, et al: American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw—2014 update. *J Oral Maxillofac Surg* 72:1938, 2014
11. Hadaya D, Soundia A, Freymiller E, et al: Nonsurgical management of medication-related osteonecrosis of the jaws using local wound care. *J Oral Maxillofac Surg* 76: 2332, 2018
12. Coropciuc RG, Grisar K, Aerden T, et al: Medication-related osteonecrosis of the jaw in oncological patients with skeletal metastases: Conservative treatment is effective up to stage 2. *Br J Oral Maxillofac Surg* 55:787, 2017
13. 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. *Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 126(6), 2018
14. Varoni EM, Lombardi N, Villa G, et al: Conservative management of medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ): A retrospective cohort study. *Antibiotics (Basel)* 10, 2021
15. Carlson ER: Management of antiresorptive osteonecrosis of the jaws with primary surgical resection. *J Oral Maxillofac Surg* 72: 655, 2014
16. Watters AL, Hansen HJ, Williams T, et al: Intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: Long-term follow-up of 109 patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 115:192, 2013
17. Kyrgidis A, Vahtsevanos K, Koloutsos G, et al: Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: A case-control study of risk factors in breast cancer patients. *J Clin Oncol* 26:4634, 2008
18. Di Fede O, Canepa F, Panzarella V, Mauceri R, Del Gaizo C, Bedogni A, Fusco V, Tozzo P, Pizzo G, Campisi G, Galvano A. The Treatment of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ): A Systematic Review with a Pooled Analysis of Only Surgery versus Combined Protocols. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Aug 10;18(16):8432.
19. Słowik Ł, Totoń E, Nowak A, Wysocka-Słowik A, Okła M, Ślebioda Z. Pharmacological Treatment of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ) with Pentoxifylline and Tocopherol. *J Clin Med*. 2025 Feb 3;14(3):974.
20. Kim RY, Hong SO, Jung JW, Lee MH, Lee YK, Jee YJ. Successful treatment of adjunctive teriparatide therapy for medication-related osteonecrosis of the jaw: a report of two cases. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg*. 2024 Oct 31;50(5):285-291.
21. Park JH, Park W, Nguyen LP, Kim JW, Cho S, Jo H, Kim HJ, Jung YS, Kim JY. Treatment period and changes in bone markers according to the application of teriparatide in treating medication-related osteonecrosis of the jaw. *BMC Oral Health*. 2025 Apr 11;25(1):528.
22. Boffano P, Agnone AM, Neirotti F, Bonfiglio R, Brucoli M, Ruslin M, Durković A, Milosavljević M, Konstantinovic V, Rodríguez JCV, Santamarta TR, Meyer C, Louvrier A, Michel-Guillaneux A, Bertin E, Starch-Jensen T, Tadic AJ, Bajkin BV, Dugast S, Bertin H, Corre P, Szalma J, Dovsak T, Prodnik L, Mottl R, Dediol E, Kos B, Ontanon AV, Stathopoulos P, Tsekoura K, Polcyn A, Michcik A, Zaleckas L, Pavlov N, Sapundzhiev A, Uchikov P, Pechalova P. Epidemiology, etiopathogenesis, and management of MRONJ: A European multicenter study. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg*. 2024 Sep;125(12 Suppl 2):101931.
23. 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 May;80(5):920-943.