




# İlaçlarla ilişkili çene osteonekrozu (MRONJ)'nda güncel tedavi yaklaşımları. Literatürün gözden geçirilmesi

Current treatment approaches in medical-related osteonecrosis of the jaw: Literature review

Buse KORKUT<sup>1</sup>   
Esengül ŞEN<sup>2</sup>   
Yunus BALEL<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi,  
Diş Hekimliği Fakültesi, Tokat,  
Türkiye

<sup>2</sup>Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi,  
Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş ve  
Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, Tokat,  
Türkiye

## ÖZ

Bifosfonatların, antirezortif ilaçların ve antianjiyogenik ilaçların etkisiyle çenelerde görülen osteonekrozlar tıp ve özellikle diş hekimliği alanında ciddi sorunlara yol açmaktadır. Bu ilaçları kullanan hastalarda kemik açığa çıkabilir veya mukoza bütünlüğü sağlam kalıp etkilenen kemik dokusu sağlıklı mukozanın altında olabilir. Bu derlemenin amacı MRONJ hakkında genel bilgi sağlamak; uygulanan güncel tedavi yöntemlerinin derlemesi ve daha yenilikçi bir tedavi yöntemi olan kök hücre tedavisinin incelenmesidir. Bu kapsamda yapılan literatür incelemesi sonucu farklı yöntemler yayında özetlenerek okuyuculara sunulmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** MRONJ, kök hücre, tedavi

## ABSTRACT

Osteonecrosis of the jaws due to the effects of bisphosphonates, antiresorptive drugs and anti-angiogenic drugs cause serious problems in medicine and especially in dentistry. In patients using these drugs, bone may be exposed or the integrity of the mucosa may be intact and the affected bone tissue may be under the healthy mucosa. The purpose of this review is to provide general information about MRONJ; It is a compilation of current treatment methods applied and an examination of stem cell therapy, which is a more innovative treatment method. As a result of the literature review conducted in this context, different methods were summarized in the publication and presented to the readers.

**Keywords:** MRONJ, stem cell, treatment

## GİRİŞ

Bifosfonatlar; stabil kemik mineralizasyonunu düzenleyen endojen inorganik pirofosfatların sentetik türevleridir.<sup>1</sup> İlk defa 1971'de Paget hastalığının tedavisi amacıyla etidronatın kullanımı ile medikal uygulamalara girmiştir. Zaman içerisinde artan endikasyonları ile beraberinde olumlu etkilerinin yanı sıra olumsuz etkileri de gözlemlenmeye başlamıştır.<sup>2</sup>

Bifosfonatların, antirezortif ilaçların ve antianjiyogenik ilaçların etkisiyle çenelerde görülen osteonekrozlar tıp ve özellikle diş hekimliği alanında ciddi sorunlara yol açmaktadır. Bu ilaçları kullanan hastalarda kemik açığa çıkabilir veya mukoza bütünlüğü sağlam kalıp etkilenen kemik dokusu sağlıklı mukozanın altında olabilir. Nekroze kemiğin üzerindeki mukozada enfeksiyon, kızarıklık, ödem, ağrı, lenfadenopati, parestezi, komşu dişlerde mobilite, intraoral fistül gelişimi, sinir hasarına bağlı parastezi gibi bulgular gözlemlenebilir.<sup>3,4</sup> İlaçlarla ilişkili çene osteonekrozlarının (MRONJ) tam tedavi protokolü ve tedavilerin patofizyolojik etkileri henüz açıklığa kavuşturulamamıştır.

Bu derlemenin amacı MRONJ hakkında genel bilgi sağlamak; uygulanan güncel tedavi yöntemlerinin derlemesi ve daha yenilikçi bir tedavi yöntemi olan kök hücre tedavisinin incelenmesidir.

## Bifosfonatların Tarihsel Gelişimi

19. yüzyılda Almanya'da üretilen bifosfonatlar; ilk olarak sanayide korozyonu engellemede, tekstil sektöründe ayrıca kalsiyum şelatlarının petrol borularında çökmesini önlemesi amacıyla kullanılmıştır.

Geliş Tarihi/Received: 04.09.2020

Kabul Tarihi/Accepted: 06.11.2020

Yayın Tarihi/Publication Date: 21.10.2022

Sorumlu Yazar/Corresponding author:

Yunus BALEL

E-mail: yunusbalel@hotmail.com

Cite this article as: Korkut B, Şen E, Balel Y. Current treatment approaches in medical-related osteonecrosis of the jaw: Literature review. *Curr Res Dent Sci.* 2022; 32(4): 305-314.



Content of this journal is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License.

Tablo 1. Bifosfonatların genel özellikleri

Bifosfonat Jenerasyonu	Bifosfonat adı	Primer endikasyon	Nitrojen İçeriği	Doz	Kullanım Yolu	Relatif Etki
1. Kuşak	Etidronat	Paget Hastalığı	Hayır	300-750 mg/gün,6ay	Oral	1
	Tiludronat	Paget Hastalığı	Hayır	400 mg/gün, 3 ay	Oral	50
2. Kuşak	Alendronat	Osteoporoz	Evet	10 mg/gün; 70 mg/hafta	Oral	1000
	İbandronat	Osteoporoz	Evet	2,5 mg/gün; 150 mg/ay	Oral	1000
	Pamidronat	Kemik Metastazı	Evet	90 mg/3 hafta	IV	1000-5000
3. Kuşak	Risedronat	Osteoporoz	Evet	5 mg/gün; 35 mg/hafta	Oral	1000
	Zoledronat (Zometa)	Kemik Metastazı	Evet	4 mg/4 hafta	IV	1000+
	Zoledronat (Reclast)	Osteoporoz	Evet	5 mg/yıl	IV	1000+

1968 yılında Herbert Fleisch ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalar sonucunda bifosfonatların hidroksiapatit kristallerine bağlandığı, kristal oluşumunu engellediği ve kalsiyum fosfatın çözünmesini önleyerek antirezorptif etki gösterdiği ortaya konmuştur.<sup>5</sup> Bu bulgunun üzerine bifosfonatların klinik kullanımları başlamış ve ilk olarak böbrek taşı oluşumunu engellemek için kullanılmıştır. Daha sonraki yapılan çalışmalarda bifosfonatların osseöz dokuda kalsiyum fosfata yüksek bağlanma özelliği keşfedilmiş ve radyoaktif maddelerin osseöz dokuya taşınması için kullanılmıştır.<sup>1</sup> Bifosfonatların, hidroksiapatit çözünmesini engellemesi, kemik yıkımını da önleyebileceğini düşündürmüştür. İn vitro çalışmalarda bifosfonatların osteoklastlarca yapılan kemik rezorpsiyonunu durdurduğu sonucu bulunmuştur.<sup>6</sup>

Bifosfonatlar; stabil kemik mineralizasyonunu düzenleyen endojen inorganik pirofosfatların sentetik türevleridir.<sup>1</sup> Bifosfonatlar içerdikleri nitrojene göre, "alkalibifosfonatlar (nitrojen içermeyen)" ve "aminobifosfonatlar (nitrojen içeren)" olmak üzere iki grupta toplanır. Alkalibifosfonatlar; ilk üretilen bifosfonatlar olup etidronat, tiludronat ve klodronat gibi alt grupları içermektedir. Aminobifosfonatlar ise ikinci ve üçüncü kuşak bifosfonatlarıdır; rizodronat, ibandronat, alendronat, pamidronat ve zoledronat bu gruptadırlar.<sup>3</sup> Bifosfonatlar ayrıca jenerasyonlarına göre başlıca üç gruba ayrılır. Bifosfonatların grupları ve genel özellikleri tablo 1'de gösterilmiştir.

İlk defa 1971'de Paget hastalığının tedavisi amacıyla etidronat kullanılmıştır.<sup>7</sup> Son zamanlarda sık kullanılan bifosfonatlardan birisi olan pamidronat 1991 yılında malign hiperkalseminin tedavisinde, 2002 yılında multiple myeloma ve solid tümörlerin metastazlarında kullanılmıştır.<sup>8</sup> En potent etkili ve intravenöz uygulanan nitrojen içerikli bifosfonat türevi olan zoledronik asit 2001 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (AGİD) onayı aldıktan sonra, ilk kez malign hiperkalseminin tedavisinde kullanılmış ve daha sonra antineoplastik ilaç olarak multiple myeloma ve kemik metastazı yapan tümörlerin tedavisinde kullanılmıştır.<sup>8</sup>

### Bifosfonatların Endikasyonları

Etkili antirezorptif özelliklerinden dolayı, bifosfonatlar, kemik rezorpsiyonunda artış veya bozulma içeren birçok hastalıkta ilk tercih edilen tedavidir. Malign ve malign olmayan birçok hastalığın tedavisinde kullanılan bifosfonatlar yaşam kalitesinin artmasını sağlar.<sup>9,10</sup> Yan etkiler nadirdir ve temel olarak geçici influenza benzeri semptomlar, hipokalsemi, bozulmuş böbrek fonksiyonu ve özofagus ülseri gibi üst aero-digestif sistemin komplikasyonları olan akut faz reaksiyonları ile oluşur.<sup>11</sup> Ek olarak, nadir görülen atipik femur kırığı vakaları, uzun süreli bifosfonat kullanımıyla ilişkilendirilmiştir<sup>12</sup> ve atriyal fibrilasyon ve özofagus kanseri ile bifosfonat kullanımı arasındaki ilişki bulunmuştur.<sup>13</sup>

Bifosfonatlar; postmenopozal osteoporozis, böbrek nakli sonrası oluşan böbrek hastalıklarında, osteopeni, romatoid artrit, spondiloartrit ve fibröz displazi gibi malign olmayan hastalıklarda kullanılmaktadır. Ayrıca göğüs kanseri, prostat kanseri, paget

hastalığı, multipl myelom gibi malign hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır.

### İlaçlarla İlişkili Çene Osteonekrozu (MRONJ)

Osteonekroz genellikle kemikte geçici veya kalıcı kan akışının bozulmasından kaynaklanan kemiğin ölümünü ifade eder. Bozulmuş bir kan kaynağı, femur başı gibi uzun kemiklerde sıklıkla kemiğin avasküler nekrozuna neden olur. Ortopedik alanda buna "aseptik nekroz," "avasküler nekroz" veya "iskemik nekroz" denir. Oral ve maksillofasiyal alanda, çene osteonekrozu (ONJ) radyasyon tedavisinden sonra sıklıkla gelişebilir. Radyasyona bağlı osteoradionekroz (ORN), hipoksik, hipoküler ve hipovasküler lezyonları olan avasküler nekroz ile karakterizedir.<sup>14</sup> Tromboembolizmden veya osteomiyelite sekonder lokal vasküler yetmezlik ve travma sonrası patolojik bir süreç gibi diğer durumlar da osteonekroz ile ilişkilidir.<sup>15,16</sup>

2003 yılında Marx ve Stern tarafından yapılan çalışmada, bifosfonat kullanımına bağlı maksilla, mandibula veya her iki çenede ağırlı kemik ekspoza olan 36 hastada bifosfonat kullanımı ile ilişkili çene nekrozu (BRONJ) ilk kez tanımlanmıştır.<sup>3</sup>

Amerikan Oral ve Maksillofasiyal Cerrahlar Birliği (AAOMS), çenelerdeki osteonekroz vakalarının yalnızca bifosfonatlar ile ilgili değil, aynı zamanda antirezorptif ve antianjiyogenik ilaçlarla da ilgili olduğunu rapor etmiş ve "BRONJ (bifosfonatla ilişkili çene osteonekrozu)" terimini 2014 yılında yayınladığı makalede "MRONJ (ilaçlarla ilişkili çene osteonekrozu)" olarak değiştirmiştir. Daha önce baş ve boyun bölgesinden radyoterapi tedavisi görmemiş, antirezorptif ve antianjiyogenik ilaç tedavisi almış ya da aktif olarak tedavi olan hastaların çenelerinde 8 haftadan daha uzun süredir intraoral veya ekstraoral fistüllerle beraber görülebilen mukozada açığa çıkan iyileşmemiş kemik görüntüsü MRONJ olarak tanımlanmıştır (Tablo 2).<sup>17</sup>

MRONJ hastalarında kemik açığa çıkabilir veya mukozaya bütünlüğü sağlam kalıp etkilenen kemik dokusu sağlıklı mukozanın altında olabilir. Nekroze kemiğin üzerindeki mukozada enfeksiyon, kızarıklık, ödem, ağrı, lenfadenopati, parestezi, komşu dişlerde mobilite, intraoral fistül gelişimi gibi bulgular gözlemlenebilir. MRONJ'da sinir hasarına bağlı parastezi gözlemlenebilir.<sup>3,4</sup>

2007 yılında Amerikan Oral ve Maksillofasiyal Cerrahlar Birliği, kemiğin ekspoze durumuna ve enfeksiyon belirtilerinin varlığı veya yokluğuna bağlı olarak evre 1'den evre 3'e MRONJ (2007

Tablo 2. BRONJ ve MRONJ tanımlamaları

BRONJ Tanımı (2009 AAOMS)	MRONJ Tanımı (2014 AAOMS)
1. Mevcut veya önceki bifosfonatlar ile tedavi	1. Antirezorptif veya antianjiyogenik ajanlarla şimdiki veya önceki tedavi
2. 8 haftadan uzun süre devam eden maksillofasiyal bölgede ekspoze kemik	2. 8 haftadan uzun süren maksillofasiyal bölgede intraoral veya ekstraoral fistül ile sondaflanabilen kemik veya ekspoze kemik
3. Çenelere radyasyon tedavisi öyküsü yok	3. Çenelere radyasyon tedavisi geçmişiyok veya çenelere belirgin metastatik hastalık yok

Tablo 3. 2009 ve 2014 yıllarında AAOMS tarafından yayınlanan BRONJ/MRONJ evrelemesi

	2009 AAOMS Evrelemesi	2014 AAOMS Evrelemesi
Risk Altında	Oral veya IV Bifosfonatlar ile tedavi edilen hastalarda belirgin nekrotik kemik yok	Değişiklik Yok
Evre 0	Nekrotik kemiğe ait klinik kanıt yok, spesifik olmayan klinik bulgular ve semptomlar	Değişiklik Yok
Evre 1	Asemptomatik hastalarda enfeksiyon kanıtı olmayan ekspoz ve nekrotik kemik	Asemptomatik olan ve enfeksiyon kanıtı olmayan hastalarda ekspoz ve nekrotik kemik veya kemiğe doğru sondlanan fistüller
Evre 2	Pürülan drenajı olan veya olmayan ekspoz kemik bölgesinde ağrı ve eritem ile enfeksiyonla ilişkili ekspoz ve nekrotik kemik	Pürülan drenajlı veya pürülan drenaj olmadan ekspoz kemik bölgesinde ağrı ve eritem ile enfeksiyonla ilişkili ekspoz ve nekrotik kemik veya kemiğe doğru sondlanan fistüller
Evre 3	Ağrı, enfeksiyon ve aşağıdakilerden bir veya daha fazla olan hastalarda ekspoz ve nekrotik kemik: alveolar kemik bölgesinin ötesine uzanan ekspoz ve nekrotik kemik, (yani, mandibulada alt sınır ve ramus, maksillada sinüsler ve zigoma) patolojik kırık, ekstraoral fistül, oral antral/oral nazal ilişki veya mandibula veya sinüs tabanının alt sınırına uzanan osteoliz ile sonuçlanır	Ekspoz ve nekrotik kemik veya ağrı, enfeksiyon ve aşağıdakilerden bir veya daha fazla olan hastalarda kemiğe doğru problanan fistül varlığı: alveolar kemik bölgesinin ötesine uzanan açık ve nekrotik kemik, (yani, mandibulada alt sınır ve ramus, maksillada sinüsler ve zigoma) patolojik kırık, ekstra oral fistül, oral antral/oral nazal ilişki veya sinüs tabanının alt çenesinin alt sınırına uzanan osteoliz

yılında) BRONJ olarak isimlendiriliyordu) vakalarının evrelemesini önermiştir ve evre 3 komplikasyonların evresi olarak kabul edilmiştir. 2009 ve 2014 yıllarında evreleme sistemi güncellenmiştir (Tablo 3).

### Konvansiyonel MRONJ Tedavisi

AAOMS ilki 2009 yılında daha sonrasında ise 2014 ve 2015 yılında BRONJ/MRONJ tedavisi için "Pozisyon Belgesi ve Uluslararası Konsensüs Yönergeleri" yayınlamışlardır.<sup>15,17,18</sup>

Longo ve ark., hangi evrede olduğuna bakılmaksızın 72 adet MRONJ hastasını tedaviye "2x1500 mg oral siprofloksasin ve 2x1 %0,2 CHX gargara 2 hafta" ile başlamış ve gerekli görülen durumlarda küretaj, sekestrektomi ve Plateletten Zengin Plazma (PRP) uygulanmıştır. Her MRONJ vakasına 2 hafta antibiyotik ve ağız gargarası ile başlayıp; daha sonra ileri müdahalelere geçilmesini önermişlerdir.<sup>19</sup> Karasneh ve arkadaşları evre 2 ve 3 MRONJ hastalarında yaptıkları çalışmada bu tedavi protokolüne ek olarak topikal minosiklin uygulamasının iyileşmeyi arttırdığını bildirmişlerdir.<sup>20</sup>

Matsumoto ve ark. yaptıkları randomize klinik çalışmada antibiyotik tedavisi altında diş çekimi, ardından kemik yüzeylerinin düzeltilmesi ve yara bölgesinin primer kapatılmasının MRONJ oluşumunu engellediği gözlemlenmiştir.<sup>21</sup>

### MRONJ Tedavisinde Lokal ve Mikrovasküler Flep Kullanımı

MRONJ bölgesinde yapılan cerrahi debridmandan sonraki anahtar nokta bölgenin oral ortam ile ilişkisini kesmek ve sızdırmaz bir yapı sağlamaktır. Literatürde tarif edilen ve bu amaca ulaşabilecek teknikler olsa da, hastaların komorbiditeleri ve prognozu, kişiselleştirilmiş tedavinin planlanmasında çok önemli bir rol oynamaktadır. Bu amaçla MRONJ tedavisinde lokal ve mikrovasküler flepler kullanılmıştır.

### Mukozal flep

Mukozal flep, ekspoz kemik bölgesine yakın doku sağlayan lokal bir fleptir. Kesi minimal olmalı ve gerilimsiz bir şekilde kapatılabilmelidir. Flebin küçük tutulma nedeni, subperiosteal diseksiyondan sonra bu bölgedeki osteoklastların aktive olması, MRONJ gelişme riskini arttırmaktadır. Diş çekimi vb. işlem sonrası int-rasoket alveolar kemik frez ile tıraşlanır ve oral mukozanın soket üzerinde "çökmesine" izin verilir ve ardından su geçirmez bir alan oluşturmak için sütüre edilir. Enfekte olma riski ve iyileşme potansiyelinin düşük olması sebebiyle ekspoz kemiğin etrafındaki mukozaya eksize edilmelidir.<sup>22</sup>

### Bukkal mukozal flep

Bukkal mukozal flep, damaktan alınan flepten çok daha büyük ve daha iyi esnekliğe sahip çok yönlü bir fleptir. Bu flep, gerektiğinde fasiyal arterin bukkal dalını, buksinator kasının bazı kısımları ile

birleştiren bukkal mukozanın ön veya arka kısmına uzatılabilir.<sup>23,24</sup> Mukoza altta yatan glandüler doku dahil olmak üzere insize edilir, ancak parotis kanalı korunmalıdır.<sup>23</sup> Alveolar kretin insizyonel bölgesindeki defektler için anterior tabanlı bukkal mukozal flepleri ve premolar veya molar bölgedeki defektler için posterior tabanlı flepler tercih edilmelidir.

### Bukkal yağ yastığı flebi

Bukkal yağ dokusu flebi, üst çenede MRONJ tedavisinde kullanılacak en güvenilir fleplerden biridir, çünkü bu flep mukozal defektleri kapsayacak kadar büyük ek doku sunar.<sup>25,26</sup> Bukkal yağ yastığı yanakta bulunur ve ince bir kapsül ile çevrilidir. Yağ yastığı bukkal, temporal, pterygoidal ve pterygopalatin alanında dört bölümden oluşur. Merkezi ve bukkal kısımlar en güvenilir olanlardır ve özellikle üstte ancak gerekirse alt çenede ek destek için kolayca kullanılabilir. Bu flebin vasküler temini, maksiller, fasiyal ve süperfasiyal temporal arter tarafından sağlanır. Bu flep, bukkal mukosperiosteal flep altında yatan periosteum kesilerek kolayca açığa çıkarılabilir ve mobilize edilebilir. Yağ dokusu hızlı bir epitelial çevreleme ile mukozaya haline gelir.<sup>27,28</sup>

### Düşük Doz Lazer Tedavisi (Low-Level Laser Therapy [LLLT])

Literatürde, düşük yoğunlukta lazer uygulamalarının (düşük seviye lazer tedavisi [LLLT]) insan dokularının onarım süreci üzerindeki olumlu etkisini göstermiştir.<sup>29</sup> LLLT'nin kılcal damarlarının uyarılması üzerindeki etkilidirler ve bu sayede MRONJ tedavisinde faydalı etkileri vardır.<sup>30</sup> LLLT inorganik kemik matrisini ve mitotik osteoblastik indeksi artırır ve lenfatik ve kan kılcal büyümesini uyarak onarıcı süreci iyileştirir.<sup>31</sup> LLLT ve mukozal yara iyileşmesi ile ilgili yayınlanan çalışmaların çoğu lazer ışınının fibroblast hücre büyümesi, hareketi ve kollajen üretimi üzerindeki etkilerini incelemiştir.<sup>29,32-34</sup> LLLT, travmatize bölgelerde kemik iyileşmesini iyileştirir ve dental implant yerleştirildikten sonra rejeneratif kemik işlemi sırasında mineralizasyonu artırır.<sup>32,35</sup> Lazer ışını hücresel metabolizmada bazı değişiklikler üretir: ışık birincil foto alıcılar tarafından emilir ve bu olay mevcut hücre düzenleme mekanizmasının olağan mekanizmasını tetikler. Etkilerin yoğunluğu, ışınlama anında hücrenin fizyolojik durumuna ve dalga boyuna bağlıdır. LLLT muhtemelen ilk olarak hücre içi mitokondriyal kromoforlar tarafından emilen ve böylece solunum sitokrom zincirini içeren metabolit enerjeye dönüştürülen fotokimyasal mekanizmaya sahiptir.<sup>36</sup> Lazer ışığı, ATP üretimini ve mitokondride transmembran elektrokimyasal proton gradyanlarının oluşumunu etkileyen serbest radikal görevi gören singlet oksijeni artırır. Işınlamanın prostoglandin E2 salınımını artırıcı etkileri vardır ve bu reaksiyon kemik ve mukozal iyileşme sürecine katkıda bulunur.<sup>37</sup> Lazer ışınması ve kemik onarım sürecinin etkileşiminde iki aşamalı bir mekanizma yer alır. İlki muhtemelen kemik matrisi üretmek için osteoblastların aktivasyonu ile ilgilidir. Daha sonraki bir aşamada,

inhibitör bir fotobiyolojik mekanizma osteoblast aktivitesini azaltacak ve LLLT kemik rezorpsiyonunu ve remodellingi desteklemek için osteoklast aktivitesini uyacaktır.<sup>38</sup>

Vescovi ve ark. yaptığı bir çalışmada, Nd: YAG lazer (1,25 W ve 15 Hz) ve antibiyotik tedavisi (2 hafta boyunca günde 2 g amoksisilin ve 1,5 g metronidazol) kullanılarak LLLT ile tedavi edilen 14 MRONJ hastasından 9'unda tam mukozal iyileşme gözlemlenmiştir. Altı aylık takipte 12 hastada (% 85,7) klinik başarı korunmuştur.<sup>39</sup>

Scoletta ve ark. ve Romeo ve ark.'nın yaptığı çalışmalarda, diyet lazer ile gerçekleştirilen LLLT ile klinik başarı bildirmiştir. 4 haftalık tedaviden sonra hastaların çoğunda ağrı, ödem, ekspoze kemik boyutu, pü, fistül ve ağız kokusunda belirgin bir azalma gözlemlenmiştir.<sup>40,41</sup>

Dental cerrahi sırasında travma MRONJ için predispozan bir faktördür. Bununla birlikte, MRONJ vakalarının yaklaşık %40'ı dental invaziv prosedürlerle ilişkili değildir, muhtemelen endodontik veya periodontal enfeksiyonlarla ilişkilidir. Tedavi edilemeyen dişlerin çekimi, semptomları iyileştirmek ve MRONJ riskini azaltmak için güvenilir bir seçim olarak kabul edilir.<sup>42</sup> İntraoperatif LLLT ile birlikte cerrahi işlem sonrası 4 hafta boyunca Nd: YAG lazer (1064 nm, güç 1,25 W, frekans 15 Hz, fiber çapı 320 µm, her biri 1 dakikalık 5 uygulama) ile ek antibiyotik tedavisi (diş çekiminden 3 gün önce ve 2 hafta sonra uygulanır) MRONJ başlangıcını önlemek için iyi bir protokol olduğu kanıtlanmıştır.<sup>43</sup>

LLLT, MRONJ'u önlemek ve tedavi etmek için iyi bir seçenek olarak görülmektedir. Hastalar tarafından iyi tolere edilen ve yan etkileri olmayan, güvenli ve invaziv olmayan bir prosedürü temsil eder. Hem kanser hem de kanser olmayan hastalar için önerilir ve cerrahi olmayan bir tedavi gerektiren MRONJ vakaları için önemli olabilir.

### Hiperbarik Oksijen Tedavisi

Hiperbarik oksijenin (HBO) çenelerin osteoradyonekrozu veya osteomiyeliti gibi normal yara iyileşmesinin bozulduğu vakalarda tedavi için iyi sonuçlar verdiği literatürde rapor edilmiştir.<sup>44</sup> MRONJ'nin etyopatogenetik faktörleri arasında vaskülarizasyon bozukluğu vardır ve HBO, önemli anjiyojenik potansiyele sahiptir ve bu nedenle çene kemiklerinin osteomiyelitik kısmının hiper vaskülarizasyonuna katkıda bulunurlar. Bu tedavinin faydaları, oksijen gradyanları tarafından antibakteriyel aktivitesi nedeniyle hem sert hem de yumuşak dokudaki vasküler akışın iyileştirilmesine bağlanmıştır.<sup>45</sup> Son çalışmalar, HBO'nun farklı tipte doku yara iyileşmesi ile ilişkili reaktif oksijen türlerinin (ROS) ve reaktif azot türlerinin (RNS) üretimindeki artışa aracılık ettiğini ortaya koymuştur.<sup>46,47</sup>

ROS, RANKL/osteoprotegerin oranını değiştiren ve osteoklast farklılaşmasını destekleyen RANKL ekspresyonunu uyarır.<sup>48</sup> Ek olarak, bisfosfonata bağlı apoptoz, oksijene duyarlı osteoklastojenik sitokinlerle (tümör nekroz faktörü- $\alpha$ , makrofaj koloni uyarıcı faktör, RANKL ve interlökin-6a) baskılanabilir. HBO, nekrotizan enfeksiyonlarda ve hipoksik yaralarda iyileşme, ödem, inflamasyonun azaltılması, kök hücre mobilizasyonu, anjiyogenez ve hücre çoğalması ile anaerobik türlere karşı bakterisidal aktivitesi nedeniyle MRONJ tedavisinde de yararlı olabilir.<sup>49</sup>

Bununla birlikte, HBO, onkolojik hastalarda malignite ve metastatik kemik hastalığı nedeniyle ve klostridial ve/veya kulak veya akciğer hastalıklarından etkilenen hastalarda kontrendikedir. Ek olarak, HBO her zaman tıbbi veya cerrahi tedavi ile kombinasyon halinde uygulanması tavsiye edilir ve tek başına bir tedavi seçeneği sunmaz.<sup>43</sup>

Sandhu ve ark.'nın yaptıkları çalışmada aktif olarak baş-boyun radyoterapisi ve kemoterapi alan 90 hastadan yapılacak 243 diş çekimi için profilaktik olarak uygulanan HBO'nun MRONJ oluşum insidansını azalttığını rapor etmişlerdir.<sup>50</sup>

### Ozon Terapisi

Ozonun, endojen antioksidan sistemlerinin uyarılması ve kan akışının iyileştirilmesiyle ROS üretimi için ksantin/ksantin oksidaz yolağının bloke edilmesi yoluyla sert ve yumuşak dokular üzerinde olumlu etkileri vardır. Ayrıca, ozon kırmızı kan hücresi konsantrasyonunu ve hemoglobin oranını artırır ve retikülo-histiyosit sisteminin diyapedezini ve fagositozunu uyarır.<sup>51</sup> MRONJ tedavisinde cerrahi tedaviyle birlikte ozon kullanımını veya bifosfonat alan hastalarda dental ekstraksiyonlardan sonra alveoler soketlerin iyileşmesini arttırdığı gözlemlenmiştir.<sup>52</sup> Ozonun uyarıcı etkileri, ozon antibakteriyel ve analjezik özellikleri sayesinde avasküler nekrozdan etkilenen hastalar için olası bir ek tedavi yöntemidir. Protokol, lokal minör cerrahi küretaj ve ameliyat öncesi, ameliyat öncesi ve sonrası ozon tedavisinden oluşmaktadır.<sup>39</sup>

Ripamonti ve ark. yaptığı bir çalışmada, hastalara takip boyunca yara iyileşmesine kadar 20 gün 5'er dakika boyunca haftada iki kez ozon uygulanmıştır. Prospektif faz I-II çalışmasının, 2,5 cm üzerindeki MRONJ lezyonları üzerinde yağ süspansiyonu ile iletilen tıbbi ozonun (O3) tedavi etkisini ve tolere edilebilirliğini değerlendirmek üzere planlanmıştır. Konservatif tedaviye yanıt vermeyen MRONJ lezyonları olan 10 hasta, diyeti üzerindeki pürülan sekresyonları azaltmak için 10 gün boyunca antibiyotik ile ön tedavi edilmiştir. Ekspoze kemik ve osteomukozal kenarlar bir ultrasonik scaler kullanılarak temizlenmiş ve MRONJ lezyonları daha sonra 10 dakika boyunca bir yağ süspansiyonu içinde verilen 10 lokal tıbbi O3 uygulaması ile tedavi edilmiştir. 8 hastada spontan atılım ve 2 hastada nekrotik alan çevresinde yeni kemik oluşumu ile nekrotik kemiğin tamamen sekestrasyonu gözlenmiş. Hiçbir hastaya cerrahi müdahale gerekmemiş. Tedavi öncesi ve sonrası röntgenleri olan iki hastada tedaviden sonra rezidüel kemik lezyonu gözlenmemiştir.<sup>53</sup>

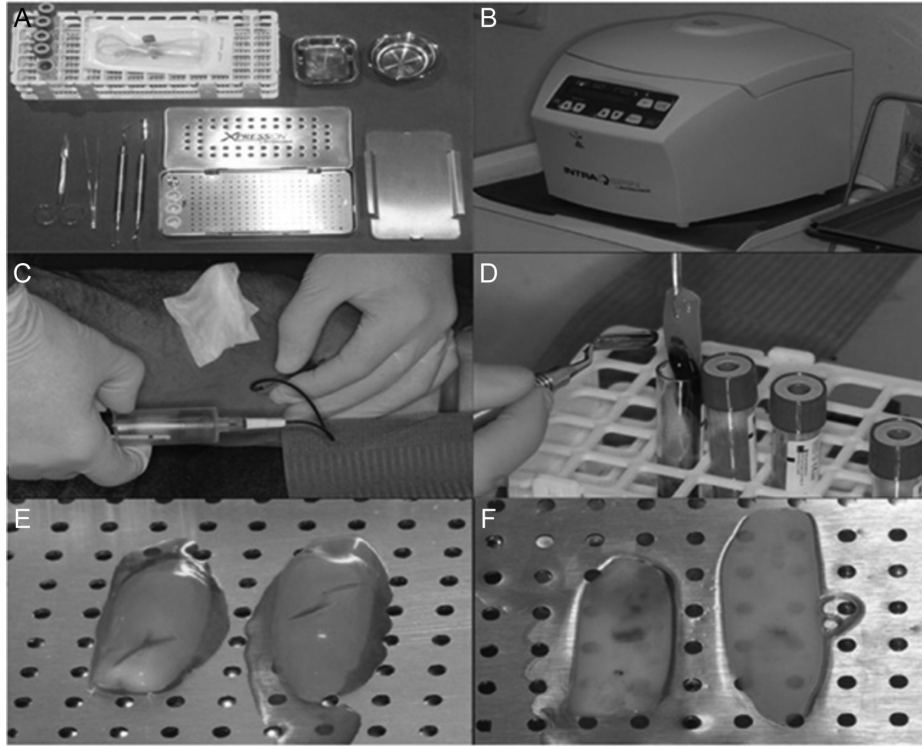
Agrillo ve ark. yaptıkları çalışmada MRONJ vakalarında minimal invaziv cerrahi, antibiyotik ve antimikotik ajanlara dayanan protokollere ek olarak ozon terapisi uygulamasının sonuçlarını sunmuşlardır. Olguların %90'ında sonuçlar, prosedürü başarılı sonuçlarla doğrulamıştır.<sup>52</sup>

Bu ön sonuçlar, güvenli ve kolay bir teknikte yan etkiler ve kontrendikasyonlar olmaksızın doğrudan MRONJ lezyonlarına uygulanan O3'un etkinliğini ve tolere edilebilirliğini göstermektedir.

### MRONJ Tedavisinde PRF, L-PRF ve BMP-2 Kullanımı

Trombosit konsantreleri, yüksek konsantrasyonlarda farklı büyüme faktörleri içeren bireyin kendisinden elde edildiğinden otolog ürünlerdir. Büyüme faktörlerine birkaç örnek; transforme edici büyüme faktörü, trombosit kaynaklı büyüme faktörü, vasküler endotelial büyüme faktörü ve endotelial büyüme faktörü, hepsi trombositler tarafından salgılanır. Bu konsantreler iyileşmeyi ve kemik ve doku rejenerasyonunu uyarır ve hızlandırır ve bu nedenle tıbbin birçok alanında kullanılır.<sup>54</sup> Trombosit açısından zengin fibrin konsantresi(PRF) ve lökosit ve trombosit açısından zengin fibrin konsantresi(L-PRF) MRONJ tedavisinde umut verici sonuçlar göstermiştir.<sup>55,56</sup>

Bununla birlikte, 2006 yılında L-PRF olarak bilinen lökosit ve trombosit açısından zengin fibrin konsantresini içeren yeni bir yöntem geliştirilmiştir. Büyüme faktörlerinin uzun süre salınmasına



**Şekil 1.** A. L-PRF elde etmede kullanılan enstürümanlar. B. Santrifüj cihazı C. Hastadan kan alınması D. Santrifüj edilen kanın plazma kısmının eritrositlerden ayrılması E. Ayrılan L-PRF F. L-PRF'nin sıkıştırılarak membran haline getirilmesi<sup>49</sup>

izin veren, iyileşmede hızlanma ile sonuçlanan, kontaminasyon, ödem ve postoperatif ağrı riskini azaltan fizyolojik bir malzemedir. Aynı zamanda tamamen zararsız bir yöntemdir, çünkü hastanın kendi kanından hazırlanır, parenteral hastalıkların bulaşma olasılığını ve alerjileri veya reddetme bağışıklık reaksiyonlarını ortadan kaldırır. Cerrahi bakış açısından homeostaza yardımcı olur, dişeti açılmasını önler ve hem yumuşak hem de sert dokuların yeniden şekillenmesini ve iyileşmesini destekler.<sup>57</sup> Tüm bu özellikler 2014 yılında Dinca ve ark. intravenöz bifosfonat tedavisinden sonra oluşan evre II MRONJ tedavisinde L-PRF membranlarını kullanmaya başlamışlardır. Ortalama yaşlar  $59 \pm 15$  yıl olan ardışık on MRONJ hastasına (altı kadın ve dört erkek) L-PRF membran uygulanmış ve MRONJ lezyonlarının 30 gün içerisinde iyileştiğini bildirmişlerdir.<sup>58</sup>

Yaygın olarak kullanılan L-PRF elde etme tekniği, hastanın antekubital damarından 10 ml kan alınır ve 10 dakika boyunca 3,000 rpm'de veya 12 dakika boyunca 2,700 rpm'de santrifüje edilir. Her kan toplama tüpünden bir fibrin membran elde edilir.<sup>59</sup> Fibrinojen başlangıçta örnek tüpünün orta-üst kısmında konsantre edilir ve daha sonra dolaşımdaki trombin, santrifüj ile fibrine dönüştürülür ve böylece tüpün ortasında bulunan bir pıhtı oluşması sağlar. Alt kısımda eritrositler ve üstte aselüler plazma bulunur. Toplanan örnek, eritrositler açısından zengin katmanın ayrılmasından sonra fibrin ve trombositlerin pıhtısına karşılık gelir. Çene kemiğinin osteonekrozunda kullanım için, ortaya çıkan pıhtı dehidrate hale getirilmeli, belirli bir aletle veya steril salin ile iletilmiş iki steril gazlı bez arasında sıkıştırılarak doğrudan lezyon üzerine yerleştirilebilen yönetilebilir bir zar elde edilmelidir<sup>59</sup> (Şekil 1).

Son zamanlarda, osteonekroz tedavisinde kemik morfojenetik protein-2'nin (BMP-2) kullanımı ve kemik yeniden

şekillenmesindeki rolü üzerine çalışmalar yapılmıştır. Bu protein, osteoindüktif kapasitesi nedeniyle kemik defektlerinin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır ve bu nedenle, BMP-2'nin bastırılmış kemiğin geri dönüşü üzerinde potansiyel bir etkiye sahip olduğu ve böylece kemik yeniden modellemesini geliştirdiği düşünülmektedir.<sup>57</sup> Park ve ark. L-PRF ve morfojenetik protein-2'nin (BMP-2) eşzamanlı uygulanmasının yumuşak doku iyileşmesini ve kemik yeniden şekillenmesini uyardığı, böylece osteonekroz tedavisinde başarıya katkıda bulunduğunu sunmuşlardır.<sup>60</sup>

Kim JW ve ark. yaptığı çalışmaya MRONJ vakası olan toplam 34 kadın dahil edilmiş ve bu hastalar L-PRF ile tedavi edilmiştir. Her ikisi de Zoledronat ile tedavi edilmiş ve kemoterapi alan sadece 2 hastada tedaviye yanıt alınamamıştır. Buna karşılık, tedavi çoğu hastada etkili bulunmuştur (26 hastada tam remisyon [%77] ve 6 hastada [%18] kısmi remisyon). Tedaviye yanıt ile osteonekrozun evresi arasında anlamlı bir ilişki ( $P=,002$ ) olduğu sonucuna ulaşılmıştır, çünkü patoloji ne kadar gelişmişse, tedaviye yanıt o kadar kötü bulunmuştur. Hiçbir olguda L-PRF'ye karşı alerjik veya immünolojik reaksiyon görülmemiştir.<sup>61</sup>

Park JH ve ark. yaptığı başka bir çalışmasında ise hepsinde MRONJ bulunan 55 hastadan oluşan bir örneklem kullanılmıştır. 25 hastaya L-PRF (grup 1) uygulaması uygulanmış ve 30 hasta aynı anda L-PRF ve BMP-2 ile tedavi edilmiş (grup 2) ve bu iki grubun tedavi sonuçları Tablo 4'te gösterilmiştir.<sup>60</sup>

Tablo 4. Park JH ve ark. <sup>50</sup> 'nin yaptığı çalışmanın sonuçları		
Tedaviye Cevap	L-PRF (n = 25)	L-PRF + BMP-2 (n = 30)
Tam İyileşme	9 (%36)	18 (%60)
Kısmi veya Gecikmiş İyileşme	13 (%52)	11 (%36.7)
İyileşme Yok	3 (%12)	1 (%3.3)

Kim ve arkadaşları<sup>61</sup> MRONJ'ü olan bir grup hastada L-PRF uygulandıktan sonra tedavide ümit verici sonuçlar veren ilk kişi olduğu için önemli öneme sahiptir. Hastalık ayrıca bilgisayarlı tomografi taraması (BT) ve kemik taraması da dahil olmak üzere görüntüleme tanısı ile birlikte muayene ve tıbbi öykü ile teşhis edilmiştir. Ek olarak, bu yazarlar, L-PRF matrisi ile ilişkili morfojenetik proteinlerin (BMP) etkisini, kemik iyileşmesinin indüklenmesine ve trombosit içerisine eklenen lökositlerin antimikrobiyal aktiviteleri, immünolojik düzenlemeleri ve büyük miktarlarda vasküler endotelial büyüme faktörü üretme kabiliyeti vardır ve bu işlevleri açıklamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulsada, oldukça olumlu sonuçlar bulmuşlardır.

L-PRF matrisini incelenmesi sonucu, matrisin yavaş yavaş çözüldüğünü ve bağıışıklık regülasyonunda kilit rol oynayan anti-enfektif bir ajan olarak işlev gören sitokinlerin ve trombosit kaynaklı büyüme faktörlerinin aşamalı olarak salınmasına izin verdiği rapor edilmiştir. Bu etkiden dolayı L-PRF epitel yaralarının iyileşmesini hızlandırır, doku vaskülarizasyonunu teşvik eder ve yumuşak doku rejenerasyonunu iyileştirir. Bununla birlikte, BMP'lerin yokluğu (osteoindüktif kapasiteye sahip ve bu nedenle kemik iyileşmesini destekleyebilen protein) göz önüne alındığında, esas olarak bir kemik hastalığı olduğu için osteonekroz tedavisinde L-PRF'nin doğrudan terapötik etkisini sorgulamışlardır.<sup>60</sup>

Bu incelemeye göre, MRONJ'lu hastalarda en sık görülen klinik bulgular klasik enfeksiyon belirtileridir ve bu patolojiye sahip hastaların %80'inden fazlasında bakteri kolonizasyonu meydana gelir. Aktinomiçesler en yaygın mikroorganizma olarak vurgulanmıştır ve bu bakteri tarafından enfekte olmuş lezyonların, önemli ölçüde uzun bir hastalık süresi nedeniyle daha uzun bir tedavi gerektirdiği gösterilmiştir. Bu nedenle, enfeksiyonu kontrol etmek ve L-PRF ile tedavide etkili bir sonuç elde edebilmek için antibiyotiklerle konservatif tedavinin gerekli olduğu belirtilmiştir.<sup>60</sup>

Kemikte kanama görülene kadar nekrotik kemiğin çıkarılmasının, tedavinin L-PRF ve BMP-2 ile birleştirildiği vakaların %96,7'sinde ve sadece L-PRF kullanıldığında ise %88 oranında etkili olduğu gözlenmiştir.<sup>59</sup> Lesclous ve ark., patolojinin cerrahi tedavisinin mukozal iyileşmeyi arttırdığı ve konservatif tedaviye kıyasla klinik sonuçta olumlu etkileri olduğunu göstermiştir.<sup>62</sup> Rupel ve ark. cerrahi tedavi için iyileşme oranlarının ortalamasının; geniş ölçüde yapılan ameliyatlara için %84, geniş ölçüde yapılan lazer destekli ameliyatlara için %85 ve konservatif cerrahi için %75 olduğunu, sadece antibiyotik tedavisinde %36 ve antibiyotik tedavisiyle birlikte hiperbarik oksijen veya LLLT tedavisinin uygulandığı vakalarda ise başarı oranını %30-52 arasında bulmuştur.<sup>63</sup>

Mezenkimal stromal hücreler ve endotelial progenitör hücreler içeren adipoz doku stromal vasküler fraksiyonu (SVF) kullanarak hücre tedavisi ve doku mühendisliği; ve iyileştirici özelliklere sahip bir yapı iskelesi (L-PRF gibi) MRONJ tedavisinde terapötik bir seçenek olabilir. Bouland ve ark. sırasıyla bir evre-II ve bir evre-III olan iki MRONJ vakasına doku mühendisliği içeren bir tedavi protokolü uygulamıştır. Protokolde, SVF enjekte edilmiş L-PRF temizlenmiş MRONJ lezyonu bulunan kemiğe uygulanmış ve hastalar 18 ay boyunca klinik ve tıbbi görüntüleme ile takip edilmiştir. Yanak mukozası bir ay içinde kapandığı, nüks görülmediği ve radyolojik görüntülemelerde kemik oluşumunu vurgulamışlardır. SVF'de Mezenkimal stromal hücrelerin ve endotelial progenitör hücrelerin varlığı, immünofenotipleme ile gösterilmiştir. Sonuç olarak otolog taze L-PRF-SVF kombinasyonu ile MRONJ hastalarının tedavi edildiği bildirilmiştir.<sup>64</sup>

Osteonekrozun L-PRF membranların kullanımı yoluyla tedavisinin değerlendirildiği en son literatür çalışmalarında, bu yöntemin kullanımının birçok durumda etkili olduğu ve bu nedenle uygulanabilir alternatif bir terapötik tedavi olarak kabul edilebileceği sonucuna varılabilir. Ek olarak, L-PRF ve BMP-2'nin birlikte uygulanması, tedavinin başarısına etkili bir şekilde katkıda bulunur.<sup>59-61</sup>

### MRONJ Tedavisinde Kök Hücre Çalışmaları

Kök hücreler, kendini yenileme kapasitesine sahip benzersiz bir hücre türüdür ve birçok farklı hücre tipine dönüşebilir. "Çok hücreli organizmaların neredeyse çoğunda bulunurlar ve farklılaşmamış durumunu korurken mitotik hücre bölünmesi yoluyla yenilenme özelliği ile karakterize edilirler."<sup>65</sup> Kök hücre tedavisi, hücrelerin in vitro manipülasyonunu ve terapötik amaçlar için kullanımını içerir. Kök hücrelerin olası uygulamaları, doku ve organların değiştirilmesi ve onarılmasıdır. Oral ve maksillofasiyal yapının değiştirilmesi zordur, çünkü yüz ifadesi, artikülasyon, çiğneme ve yutma gibi işlevler hassastır ve yumuşak ve sert dokulardan oluşan karmaşık bir anatomik yapıdan oluşur.<sup>66</sup> Kök hücreler, biyomimetik malzemeler ve büyüme faktörleri bu üç boyutlu yapıları oluşturmak için gereklidir. Oral ve maksillofasiyal yapıların rejenerasyonu, son günlerde ivme kazanan kök hücre tedavisi kullanılarak gerçekleştirilebilir.

### Kök hücre kaynakları

Oral ve maksillofasiyal bölge aşağıdaki kaynaklardan kök hücrelerle tedavi edilebilir:

- 1) Kemik iliği
- 2) Yağ dokusu
- 3) Oral ve maksillofasiyal bölgeden kök hücreler

Kemik iliği kök hücreleri (BMKH'ler) sternum veya iliak krestten toplanabilirler. Hematopoetik kök hücrelerden ve mezenkimal kök hücrelerden (MKH'ler) oluşur. Oral ve maksillofasiyal yapıların çoğu mezenkimal hücrelerden oluşur. Kemik iliğinin avantajı, daha büyük bir kök hücre hacmine sahip olması ve çok çeşitli hücrelere ayrılabilmesidir. BMKH'lerin izolasyonu, ameliyat esnasında ve sonrasında oluşacak ağrı nedeniyle sadece genel anestezi altında yapılabilir.<sup>67</sup> (Shuxian ve ark. 2019).

Yağ dokusu kök hücreleri, lippektomi veya yağ aspiratından elde edilebilirler. Yağdan türetilmiş kök hücreler (ADSC'ler), çok farklı dokulara farklılaşma sergileyen bir grup pluripotent mezenkimal kök hücre içerir.<sup>68</sup> Yağ dokusunun avantajı, birçok kişide kolayca erişilebilir ve bol olmasıdır.

### Oral ve maksillofasiyal bölgedeki kök hücreler

Oral ve maksillofasiyal bölgedeki kök hücreler ağırlıklı olarak mezenkimal kök hücreler içerir. Yapılan çalışmalarda oral ve maksillofasiyal bölgede farklı tiplerde diş kök hücreleri izole edilmiş ve karakterize edilmiştir.

- Dental pulpa kök hücreleri (DPSC'ler)
- Çekilmiş süt dişlerinin kök hücreler (SHED)
- Periodontal ligament kök hücreleri (PDLSC'ler)
- Apikal papilladan kök hücreler (SCAP)
- Dental folikül progenitör hücreleri (DFPC'ler)

Bu dental kök hücreler, kendini yenileme ve farklılaşma potansiyeli gibi MKH benzeri niteliklere sahiptir.<sup>69</sup>

DPSC'ler 2000 yılında Gronthos ve arkadaşları tarafından başarılı bir şekilde izole edilmiştir. İmmün sistemi baskılanmış farelerde ektopik dentin üreten DPSC'lerden odontoblast benzeri hücreleri göstermiştir.<sup>69</sup>

SHED'in artan çoğalma oranına sahip hücreler olduğu, çeşitli popülasyon iki katına çıktığı, birkaç hücre tipine farklılaşabilen süt dişlerden izole edilen olgunlaşmamış çok potansiyelli knojjenik hücreler olduğu belirlenmiştir.<sup>70</sup>

PDLSC'ler, Seo ve arkadaşları tarafından üçüncü azı dişinin periodontal ligamentinden elde edilmiş ve immün sistemi baskılanmış kemirgenlere nakledildiklerinde sementoid hücreler, adipositlere farklılaştırılmışlardır.<sup>71</sup>

Sonoyama ve ark., in vivo olarak odontoblast benzeri hücreler oluşturabilen SCAP adı verilen apikal papilladan izole edilen mezenkimal kök hücreleri üretmişlerdir.<sup>72</sup>

Morsczeck ve ark. sementoblastlar, PDL hücreleri ve osteoblastlar oluşturabilen dental folikül öncü hücreleri (DFPC) adı verilen dental folikülden kök hücreler elde etmiştir.<sup>73</sup>

Oral ve maksillofasiyal bölgeden kök hücreler yüksek plastisiteye sahip olması, daha uzun süre dondurularak saklanabilmesi (Kök hücre bankacılığı için idealdir), yapı iskelesi ve büyüme faktörleri ile iyi bir etkileşim gösterme avantajlarına sahiptir. Ayrıca kök hücre transplantasyonları patojen iletimine neden olabilir ve ayrıca immünosupresyona ihtiyaç duyar, bu nedenle otolog kök hücre kaynağı en iyi seçenektir. Dental pulpa kök hücreleri, kolay cerrahi erişim ve örneğin toplanmasından sonra anatomik bölgenin çok düşük morbiditesi nedeniyle daha uygun bir seçenektir.<sup>74</sup>

#### MRONJ tedavisinde kök hücre uygulamaları

MRONJ'un şu andaki semptomatik tedavisi, nekroz aşamasını azaltmak amacıyla antibiyotikler, oral gargaralar, ağrı kontrolü ve sınırlı debridman dahil olmak üzere konservatif klinik yaklaşımları içerir. Yapılan çalışmalarda MRONJ tedavisi için mezenkimal kök hücrelerin (MKH) pozitif etkiye sahip olduğu bulunmuştur.<sup>75</sup> MKH'ler enflamatuar hastalıkları tedavi etme potansiyeline sahiptir. Bugüne kadar, MKH'lerin klinik uygulaması esas olarak rejeneratif tedavi, ağırlıklı olarak miyokard, kemik iliği, cilt, kemik ve kırık dokuları için potansiyellerine odaklanmıştır. Ancak son zamanlarda immünomodülatör tedavi denenmiş ve MKH'lerin sistemik uygulanmasını takiben greft-konakçı hastalığı (GVHD), Crohn hastalığı, aplastik anemi, siroz ve multipl skleroz için başarılı olduğu bulunmuştur.<sup>76-78</sup> MKH'ler çeşitli otoimmün ve enflamatuar hastalıkların klinik önlenmesi ve tedavisi için büyük bir potansiyele sahiptir. Bununla birlikte, elde edilen klinik ve deneysel verilere rağmen, herhangi bir hastalık için MKH tedavisinin ayrıntılı mekanizmaları bilinmemektedir. MRONJ oluşturulan farelerin tedavisinde kök hücre uygulamaları olumlu sonuçlar göstermiştir.<sup>79</sup>

Matsuura ve arkadaşları 2016 yılında yaptıkları çalışmada deksametazon ve zoledronat kombinasyonu uygulanan farelerde oluşan MRONJ lezyonlarının, sistemik MKH'lerle tedavisini amaçlamış ve MRONJ modeli farelerde MKH tedavisinin serum enflamatuar sitokin, IL-2, IL-6 ve IL-10 seviyeleri üzerindeki etkileri incelenmiştir. Çalışmanın sonuçları değerlendirildiğinde MRONJ modeli farelerde kontrol grubundan daha yüksek IL-2 ve IL-6 seviyeleri ve daha düşük IL-10 seviyesi gözlemlenmiştir. Ayrıca, MRONJ farelerinden elde edilen MKH'ler(d-MKH), hiçbir medikal tedavi almayan normal farelerden alınan MKH'lere(c-MKH) kıyasla daha yüksek bir proliferasyon oranına sahipti. d-MSC'lerde, Alizarin Red S ile boyanan mineralize nodül oluşumu ve bölge başına Oil Red O-pozitif hücrelerin ve kan damarı benzeri yapıların sayısı zoledronat ve Deksametazon ile tedaviyi takiben azalmıştır. Bu veriler, MRONJ hastalığına doku düzeyinden çok hücresel düzeyde, örneğin MKH'ler tarafından neden olduğunu göstermektedir.<sup>79</sup>

Kaibuchi ve arkadaşları<sup>80</sup> ve Rodríguez-Lozano ve ark.<sup>81</sup> diş ekstraksiyon alanlarına implante edilen allojenik MKH'lerin, zoledronik asit ile tedavi edilen sıçanlarda MRONJ oluşma riskinin azaldığını bildirmişlerdir.

Yapılan çalışmalarda MRONJ'un doku seviyesinden ziyade hücresel düzeyde meydana geldiğini ve MKH tedavisi gibi hücresel terapi ile tedavi edilebildiği göstermiştir.<sup>80,81</sup> MKH'ler başlangıçta kemik iliğinden izole edilmiş olsa da<sup>82,83</sup> adipoz, karaciğer, akciğer, iskelet kasi, böbrek, dişeti ve diş pulpa dokuları da dahil olmak üzere perivasküler konumlarından dolayı diğer birçok dokuda bulunurlar.<sup>84</sup> Bernardo ve ark.<sup>85</sup> ve Hou ve ark.<sup>86</sup> yaptıkları çalışmalarda, sistemik MKH uygulamasının etkisinin hücre kaynağı, alıcı yaşı, cinsiyet ve sağlık durumundan etkilendiğini göstermektedir. Siegel ve ark. yaptıkları çalışmalarda ise; kadınlardan elde edilen MKH'lerin erkeklerden daha yüksek oranda proliferasyon sergilediği gösterilmiştir.<sup>87</sup>

Çeşitli hastalıkların hasarlı doku bölgelerinde MKH birikiminin, hasarlı hücrelerle doğrudan temasa, düzensizliğin kontrolüne ve onarım ve rejenerasyonun teşvik edilmesine neden olduğunu göstermiştir.<sup>88</sup> Ayrıca, mitokondrielerin mikroRNA'lar ile MKH'lerden yaralı hücrelere aktarıldığı bildirilmiştir. Bu bulgu mitokondrielerin MKH'lerin kendi kendini yenileme ve farklılaşması için önemli olduğunu göstermektedir.<sup>89,90</sup>

Sistemik MKH uygulamalarını kullanan hücre bazlı immünoterapi potansiyel olarak MRONJ hastalığının gelişimini önlemede güvenli ve etkili bir terapötik modalite sunabilir. Ayrıca, MRONJ için MKH tedavisi mekanizmasının, nakledilen MKH'lerin hastalarda d-MKH'leri doğrudan kontrol etme ve düzenleme kabiliyeti olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, MKH'lerde mitokondri MKH düzenlemesinde önemli bir rol oynayabilir.<sup>66,71,76,77</sup>

Tamari ve ark. MRONJ'un patogenezi, azalmış Kollajen Tip 1 Alfa 1 ve Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü-A'ya bağlı olarak keratinsitlerin ve gingival fibroblastların işlev bozukluğu ve kötü vaskülarizasyon ile ilgili olduğundan tedavide bu noktaya odaklanmıştır. Yeni bir Endotelial Progenitor Hücre tedavisinin vaskülarizasyonu arttırdığını ve hücre fonksiyonlarının iyileştiğini, böylece MRONJ'un iyileştiğini bildirmişlerdir.<sup>91</sup>

## SONUÇ

2003 yılında osteonekrozun yeni bir çeşidi olarak tanımlanan BRONJ'un ve daha sonra 2009 ve 2014 yıllarında MRONJ olarak isimlendirilmesinden bu yana pek çok tedavi metodu denenmiştir. Henüz yüzde yüz başarılı bir tedavi planı oluşturulamamıştır. MRONJ'un farmakolojik tedavilerindeki son gelişmelere rağmen, hala tehlikeli yan etkileri ve MRONJ'un fizyopatogenezine odaklı bir tedavi planı hala mevcut değildir. Son on yılda, hücre tedavisinin farklı tıbbi durumların tedavisinde etkili olduğu düşünülmüştür ve bu görüşe göre, MRONJ'da mezenkimal kök hücre tedavisi ile iyi sonuçlar gösteren yeni bir terapötik stratejidir. Bununla birlikte, ilk klinik çalışmalardan sonra, MKH kullanarak MRONJ'un kök hücre ile tedavisi, MKH etki mekanizmaları hakkında çok az bilgi bulunduğundan, tedavinin moleküler ve hücresel seviyelerde etkilerini anlamak için laboratuvar çalışmaları artırılmalıdır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir – B.K., E.Ş.; Tasarım – E.Ş.; Denetleme – E.Ş.; Veri Toplanması ve/veya İşlenmesi – B.K.; Literatür Taraması – Y.B.; Yazıyı Yazan – Y.B.; Eleştirel İnceleme – Y.B., E.Ş.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Concept – B.K., E.Ş.; Design – E.Ş. Supervision – E.Ş.; Data Collection and/or Processing – B.K.; Literature Search – Y.B.; Writing Manuscript – Y.B.; Critical Review – Y.B., E.Ş.

**Declaration of Interests:** The authors have no conflicts of interest to declare.

**Funding:** The authors declared that this study has received no financial support.

## KAYNAKLAR

- Gómez Font R, Martínez García ML, Olmos Martínez JM. Osteonecrosis of the jaws due to bisphosphonate treatments. Update. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2008;13(5):E318-E324.
- Erdem NF, Gümüşer Z. Bifosfonat kullanımına bağlı çene kemiklerinde görülen osteonekroz vakalarının medikal ve cerrahi tedavileri sonrası uzun dönem takipleri. *Curr Res Dent Sci*. 2019;29:89-97.
- Marx RE, Cillo JEJ, Ulloa JJ. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: Risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg*. 2007;65(12):2397-2410. [\[CrossRef\]](#)
- Papapetrou PD. Bisphosphonate-associated adverse events. *Hormones (Athens)*. 2009;8(2):96-110. [\[CrossRef\]](#)
- Fleisch HA, Russell RG, Bisaz S, Mühlbauer RC, Williams DA. The inhibitory effect of phosphonates on the formation of calcium phosphate crystals in vitro and on aortic and kidney calcification in vivo. *Eur J Clin Invest*. 1970;1(1):12-18. [\[CrossRef\]](#)
- Russell RG, Rogers MJ, Frith JC, et al. The pharmacology of bisphosphonates and new insights into their mechanisms of action. *J Bone Miner Res*. 1999;14(suppl 2):53-65. [\[CrossRef\]](#)
- Smith R, Russell RG, Bishop M. Diphosphonates and Page's disease of bone. *Lancet*. 1971;1(7706):945-947. [\[CrossRef\]](#)
- Russell RGG. Bisphosphonates: The first 40 years. *Bone*. 2011;49(1):2-19. [\[CrossRef\]](#)
- Berenson JR, Hillner BE, Kyle RA, et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines: The role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2002;20(17):3719-3736. [\[CrossRef\]](#)
- Hillner BE, Ingle JN, Berenson JR, et al. American Society of Clinical Oncology Guideline on the role of Bisphosphonates in breast cancer. American Society of Clinical Oncology Bisphosphonates Expert Panel. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2000;18(6):1378-1391.
- Diel IJ, Bergner R, Grötz KA. Adverse effects of bisphosphonates: Current issues. *J Support Oncol*. 2007;5(10):475-482.
- Honig S, Chang G. Osteoporosis: An update. *Bull NYU Hosp Jt Dis*. 2012;70(3):140-144.
- Orozco C, Maalouf NM. Safety of bisphosphonates. *Rheum Dis Clin North Am*. 2012;38(4):681-705. [\[CrossRef\]](#)
- Marx RE. Osteoradionecrosis: A new concept of its pathophysiology. *J Oral Maxillofac Surg*. 1983;41(5):283-288. [\[CrossRef\]](#)
- Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws-2009 update. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg*. 2009;67(5):2-12. [\[CrossRef\]](#)
- Sarin J, DeRossi SS, Akintoye SO. Updates on bisphosphonates and potential pathobiology of bisphosphonate-induced jaw osteonecrosis. *Oral Dis*. 2008;14(3):277-285. [\[CrossRef\]](#)
- 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 Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg*. 2014;72(10):1938-1956. [\[CrossRef\]](#)
- Otto S, Schreyer C, Hafner S, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws - characteristics, risk factors, clinical features, localization and impact on oncological treatment. *J Craniomaxillofac Surg*. 2012;40(4):303-309. [\[CrossRef\]](#)
- Longo F, Guida A, Aversa C, et al. Platelet rich plasma in the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: Personal experience and review of the literature. *Int J Dent*. 2014;2014:298945. [\[CrossRef\]](#)
- 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. *J Oral Pathol Med*. 2016;45(9):718-720. [\[CrossRef\]](#)
- Matsumoto A, Sasaki M, Schmelzeisen R, Oyama Y, Mori Y, Voss PJ. Primary wound closure after tooth extraction for prevention of medication-related osteonecrosis of the jaw in patients under denosumab. *Clin Oral Invest*. 2017;21(1):127-134. [\[CrossRef\]](#)
- Lorenzo SD, Trapassi A, Corradino B, Cordova A. Histology of the oral mucosa in patients with BRONJ at III stage: A microscopic study proves the unsuitability of local mucosal flaps. *J Clin Med Res*. 2013;5(1):22-25. [\[CrossRef\]](#)
- Pribaz J, Stephens W, Crespo L, Gifford G. A new intraoral flap: Facial artery musculomucosal (FAMM) flap. *Plast Reconstr Surg*. 1992;90(3):421-429. [\[CrossRef\]](#)
- Stofman GM. Facial artery musculomucosal flap. *Plast Reconstr Surg*. 1993;91(6):1170-1171. [\[CrossRef\]](#)
- Mast G, Otto S, Mücke T, et al. Incidence of maxillary sinusitis and oro-antral fistulae in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Craniomaxillofac Surg*. 2012;40(7):568-571. [\[CrossRef\]](#)
- Galleo L, Junquera L, Pelaz A, Hernando J, Megias J. The use of pedicled buccal fat pad combined with sequestrectomy in bisphosphonate-related osteonecrosis of the maxilla. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2012;17(2):e236-e241. [\[CrossRef\]](#)
- Dean A, Alamillos F, García-López A, Sánchez J, Peñalba M. The buccal fat pad flap in oral reconstruction. *Head Neck*. 2001;23(5):383-388. [\[CrossRef\]](#)
- Nabil S, Ramli R. The use of buccal fat pad flap in the treatment of osteoradionecrosis. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2013;42(4):548-549. [\[CrossRef\]](#)
- Magalhães IA, Forte CPF, Viana TSA, et al. Photobiomodulation and antimicrobial photodynamic therapy as adjunct in the treatment and prevention of osteoradionecrosis of the jaws: A case report. *Photodiagn Photodyn Ther*. 2020;31:101959. [\[CrossRef\]](#)
- Vescovi P, Merigo E, Meleti M, Manfredi M. Bisphosphonate-associated osteonecrosis (BON) of the jaws: A possible treatment? *J Oral Maxillofac Surg*. 2006;64(9):1460-1462. [\[CrossRef\]](#)
- Göl EB, Özkan N, Bereket C, Önger ME. Extracorporeal shock-wave therapy or low-level laser therapy: Which is more effective in bone healing in bisphosphonate treatment? *J Craniofac Surg*. 2020;31(7):2043-2048. [\[CrossRef\]](#)
- Posten W, Wrone DA, Dover JS, Arndt KA, Silapunt S, Alam M. Low-level laser therapy for wound healing: Mechanism and efficacy. *Dermatologic Surg Off Publ Am Soc Dermatologic Surg*. 2005;31(3):334-340. [\[CrossRef\]](#)
- Tam SY, Tam VCW, Ramkumar S, Khaw ML, Law HKW, Lee SWY. Review on the cellular mechanisms of low-level laser therapy use in oncology. *Front Oncol*. 2020;10:1255. [\[CrossRef\]](#)
- Fischlechner R, Kofler B, Scharntinger VH, Dudas J, Riechelmann H. Does low-level laser therapy affect the survival of patients with head and neck cancer? *Lasers Med Sci*. 2021;36(3):599-604. [\[CrossRef\]](#)
- Guzzardella GA, Fini M, Torricelli P, Giavaresi G, Giardino R. Laser stimulation on bone defect healing: An in vitro study. *Lasers Med Sci*. 2002;17(3):216-220. [\[CrossRef\]](#)
- Khadra M, Kasem N, Haanaes HR, Ellingsen JE, Lyngstadaas SP. Enhancement of bone formation in rat calvarial bone defects using



- low-level laser therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2004;97(6):693-700. [\[CrossRef\]](#)
37. Medrado ARAP, Pugliese LS, Reis SRA, Andrade ZA. Influence of low level laser therapy on wound healing and its biological action upon myofibroblasts. *Lasers Surg Med.* 2003;32(3):239-244. [\[CrossRef\]](#)
  38. Garavello-Freitas I, Baranauskas V, Joazeiro PP, Padovani CR, Dal Pai-Silva M, da Cruz-Höfling MA. Low-power laser irradiation improves histomorphometrical parameters and bone matrix organization during tibia wound healing in rats. *J Photochem Photobiol B.* 2003;70(2):81-89. [\[CrossRef\]](#)
  39. Vescovi P, Nammour S. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) therapy. A critical review. *Minerva Stomatol.* 2010;59(4):181-203, 204-213.
  40. Scoletta M, Arduino PG, Reggjo L, Dalmasso P, Mozzati M. Effect of low-level laser irradiation on bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: Preliminary results of a prospective study. *Photomed Laser Surg.* 2010;28(2):179-184. [\[CrossRef\]](#)
  41. Romeo U, Galanakis A, Marias C, et al. Observation of pain control in patients with bisphosphonate-induced osteonecrosis using low level laser therapy: Preliminary results. *Photomed Laser Surg.* 2011;29(7):447-452. [\[CrossRef\]](#)
  42. Ristow O, Rückschloß T, Moratin J, et al. Wound closure and alveoplasty after preventive tooth extractions in patients with antiresorptive intake-A randomized pilot trial. *Oral Dis.* 2021;27(3):532-546. [\[CrossRef\]](#)
  43. Vescovi P, Meleti M, Merigo E, et al. Case series of 589 tooth extractions in patients under bisphosphonates therapy. Proposal of a clinical protocol supported by Nd: YAG low-level laser therapy. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2013;18(4):e680-e685. [\[CrossRef\]](#)
  44. Dieleman FJ, Meijer GJ, Merx MAW. Does hyperbaric oxygen therapy play a role in the management of osteoradionecrosis? A survey of Dutch oral and maxillofacial surgeons. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2021;50(2):273-276. [\[CrossRef\]](#)
  45. Chen YC, Sheu JJ, Chiang JY, et al. Circulatory rejuvenated EPCs derived from PAOD patients treated by CD34(+) cells and hyperbaric oxygen therapy salvaged the nude mouse limb against critical ischemia. *Int J Mol Sci.* 2020;21(21). [\[CrossRef\]](#)
  46. Boykin JVV, Baylis C. Hyperbaric oxygen therapy mediates increased nitric oxide production associated with wound healing: A preliminary study. *Adv Skin Wound Care.* 2007;20(7):382-388. [\[CrossRef\]](#)
  47. Asano T, Kaneko E, Shinozaki S, et al. Hyperbaric oxygen induces basic fibroblast growth factor and hepatocyte growth factor expression, and enhances blood perfusion and muscle regeneration in mouse ischemic hind limbs. *Circ J.* 2007;71(3):405-411. [\[CrossRef\]](#)
  48. Niu YB, Yang YY, Xiao X, et al. Quercetin prevents bone loss in hindlimb suspension mice via stanniocalcin 1-mediated inhibition of osteoclastogenesis. *Acta Pharmacol Sin.* 2020;41(11):1476-1486. [\[CrossRef\]](#)
  49. Freiburger JJ, Padilla-Burgos R, Chhoeu AH, et al. Hyperbaric oxygen treatment and bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: A case series. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007;65(7):1321-1327. [\[CrossRef\]](#)
  50. Sandhu S, Salous MH, Sankar V, Margalit DN, Villa A. Osteonecrosis of the jaw and dental extractions: A single-center experience. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 130(5):515-521. [\[CrossRef\]](#)
  51. Mehraban F, Seyedarabi A, Seraj Z, et al. Molecular insights into the effect of ozone on human hemoglobin in autohemotherapy: Highlighting the importance of the presence of blood antioxidants during ozonation. *Int J Biol Macromol.* 2018;119:1276-1285. [\[CrossRef\]](#)
  52. Agrillo A, Petrucci MT, Tedaldi M, et al. New therapeutic protocol in the treatment of avascular necrosis of the jaws. *J Craniofac Surg.* 2006;17(6):1080-1083. [\[CrossRef\]](#)
  53. 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 Oncol.* 2011;47(3):185-190. [\[CrossRef\]](#)
  54. Amaral Valladão CAJ, Freitas Monteiro M, Joly JC. Guided bone regeneration in staged vertical and horizontal bone augmentation using platelet-rich fibrin associated with bone grafts: A retrospective clinical study. *Int J Implant Dent.* 2020;6(1):72. [\[CrossRef\]](#)
  55. Tenore G, Zimbalatti A, Rocchetti F, et al. Management of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) using leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF) and Photobiomodulation: A retrospective study. *J Clin Med.* 2020;9(11). [\[CrossRef\]](#)
  56. Zelinka J, Blahak J, Perina V, Pacasova R, Treglerova J, Bulik O. *The use of platelet-rich fibrin in the surgical treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw: 40 patients prospective study.* Olomouc, Czechoslov: Biomed Pap Med Fac Univ Palacky.
  57. Dohan Ehrenfest DM, Rasmusson L, Albrektsson T. Classification of platelet concentrates: From pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends Biotechnol.* 2009;27(3):158-167. [\[CrossRef\]](#)
  58. Dincă O, Zurac S, Stăniceanu F, et al. Clinical and histopathological studies using fibrin-rich plasma in the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Rom J Morphol Embryol Rev Roum Morphol Embryol.* 2014;55(3):961-964.
  59. Cano-Durán JA, Peña-Cardelles JF, Ortega-Concepción D, Paredes-Rodríguez VM, García-Riart M, López-Quiles J. The role of leucocyte-rich and platelet-rich fibrin (L-PRF) in the treatment of the medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ). *J Clin Exp Dent.* 2017;9(8):e1051-e1059. [\[CrossRef\]](#)
  60. Park JH, Kim JW, Kim SJ. Does the addition of bone morphogenetic protein 2 to platelet-rich fibrin improve healing after treatment for medication-related osteonecrosis of the jaw? *J Oral Maxillofac Surg.* 2017;75(6):1176-1184. [\[CrossRef\]](#)
  61. Kim JW, Kim SJ, Kim MR. Leucocyte-rich and platelet-rich fibrin for the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: A prospective feasibility study. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2014;52(9):854-859. [\[CrossRef\]](#)
  62. Lesclous P, Grabar S, Abi Najm S, et al. Relevance of surgical management of patients affected by bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. A prospective clinical and radiological study. *Clin Oral Investig.* 2014;18(2):391-399. [\[CrossRef\]](#)
  63. Rupel K, Ottaviani G, Gobbo M, et al. A systematic review of therapeutic approaches in bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Oral Oncol.* 2014;50(11):1049-1057. [\[CrossRef\]](#)
  64. Bouland C, Meuleman N, Widelec J, et al. Case reports of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) treated with uncultured stromal vascular fraction and L-PRF. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg.* 2021;122(2):212-218. [\[CrossRef\]](#)
  65. Fortier LA. Stem cells: Classifications, controversies, and clinical applications. *Vet Surg.* 2005;34(5):415-423. [\[CrossRef\]](#)
  66. Bluteau G, Luder HU, De Bari C, Mitsiadis TA. Stem cells for tooth engineering. *Eur Cell Mater.* 2008;16:1-9. [\[CrossRef\]](#)
  67. Zhao S, Liu Y, Pu Z. Bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomes attenuate D-GalN/LPS-induced hepatocyte apoptosis by activating autophagy in vitro. *Drug Des Devel Ther.* 2019;13:2887-2897. [\[CrossRef\]](#)
  68. Zuk PA, Zhu M, Mizuno H, et al. Multilineage cells from human adipose tissue: Implications for cell-based therapies. *Tissue Eng.* 2001;7(2):211-228. [\[CrossRef\]](#)
  69. Huang GT-J, Gronthos S, Shi S. Mesenchymal stem cells derived from dental tissues vs. those from other sources: Their biology and role in regenerative medicine. *J Dent Res.* 2009;88(9):792-806. [\[CrossRef\]](#)
  70. Miura M, Gronthos S, Zhao M, et al. SHED: Stem cells from human exfoliated deciduous teeth. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100(10):5807-5812. [\[CrossRef\]](#)
  71. Seo BM, Miura M, Gronthos S, et al. Investigation of multipotent postnatal stem cells from human periodontal ligament. *Lancet.* 2004;364(9429):149-155. [\[CrossRef\]](#)
  72. Sonoyama W, Liu Y, Yamaza T, et al. Characterization of the apical papilla and its residing stem cells from human immature permanent teeth: A pilot study. *J Endod.* 2008;34(2):166-171. [\[CrossRef\]](#)

73. Morsczeck C, Götz W, Schierholz J, et al. Isolation of precursor cells (PCs) from human dental follicle of wisdom teeth. *Matrix Biol.* 2005;24(2):155-165. [\[CrossRef\]](#)
74. Graziano A, d'Aquino R, Laino G, Papaccio G. Dental pulp stem cells: A promising tool for bone regeneration. *Stem Cell Rev.* 2008;4(1):21-26. [\[CrossRef\]](#)
75. Zhang Q, Atsuta I, Liu S, et al. IL-17-mediated M1/M2 macrophage alteration contributes to pathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Clin Cancer Res.* 2013;19(12):3176-3188. [\[CrossRef\]](#)
76. Ding L, Han DM, Zheng XL, et al. A study of human leukocyte antigen-haploidentical hematopoietic stem cells transplantation combined with allogeneic mesenchymal stem cell infusion for treatment of severe aplastic anemia in pediatric and adolescent patients. *Stem Cells Transl Med.* 2021;10(2):291-302. [\[CrossRef\]](#)
77. Tahmasebi F, Pasbakhsh P, Barati S, Madadi S, Kashani IR. The effect of microglial ablation and mesenchymal stem cell transplantation on a cuprizone-induced demyelination model. *J Cell Physiol.* 2021;236(5):3552-3564. [\[CrossRef\]](#)
78. Gallo G, Tiesi V, Fulginiti S, De Paola G, Vescio G, Sammarco G. Mesenchymal stromal cell therapy in the management of perianal fistulas in Crohn's disease: An up-to-date review. *Medicina (Kaunas).* 2020;56(11). [\[CrossRef\]](#)
79. Matsuura Y, Atsuta I, Ayukawa Y, et al. Therapeutic interactions between mesenchymal stem cells for healing medication-related osteonecrosis of the jaw. *Stem Cell Res Ther.* 2016;7(1):119. [\[CrossRef\]](#)
80. Kaibuchi N, Iwata T, Yamato M, Okano T, Ando T. Multipotent mesenchymal stromal cell sheet therapy for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in a rat model. *Acta Biomater.* 2016;42:400-410. [\[CrossRef\]](#)
81. Rodríguez-Lozano FJ, Oñate-Sánchez R, González-García M, et al. Allogeneic bone marrow mesenchymal stem cell transplantation in tooth extraction sites ameliorates the incidence of osteonecrotic jaw-like lesions in zoledronic acid-treated rats. *J Clin Med.* 2020;9(6). [\[CrossRef\]](#)
82. Friedenstein AJ, Deriglasova UF, Kulagina NN, et al. Precursors for fibroblasts in different populations of hematopoietic cells as detected by the in vitro colony assay method. *Exp Hematol.* 1974;2(2):83-92.
83. Veyrat-Masson R, Boiret-Dupré N, Rapatel C, et al. Mesenchymal content of fresh bone marrow: A proposed quality control method for cell therapy. *Br J Haematol.* 2007;139(2):312-320. [\[CrossRef\]](#)
84. Poltavtseva RA, Nikonova YA, Selezneva II, et al. Mesenchymal stem cells from human dental pulp: Isolation, characteristics, and potencies of targeted differentiation. *Bull Exp Biol Med.* 2014;158(1):164-169. [\[CrossRef\]](#)
85. Bernardo ME, Avanzini MA, Ciccocioppo R, et al. Phenotypical/functional characterization of in vitro-expanded mesenchymal stromal cells from patients with Crohn's disease. *Cytotherapy.* 2009;11(7):825-836. [\[CrossRef\]](#)
86. Hou R, Liu R, Niu X, et al. Biological characteristics and gene expression pattern of bone marrow mesenchymal stem cells in patients with psoriasis. *Exp Dermatol.* 2014;23(7):521-523. [\[CrossRef\]](#)
87. Siegel G, Kluba T, Hermanutz-Klein U, Bieback K, Northoff H, Schäfer R. Phenotype, donor age and gender affect function of human bone marrow-derived mesenchymal stromal cells. *BMC Med.* 2013;11:146. [\[CrossRef\]](#)
88. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, et al. Mobilized bone marrow cells repair the infarcted heart, improving function and survival. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98(18):10344-10349. [\[CrossRef\]](#)
89. Lonergan T, Brenner C, Bavister B. Differentiation-related changes in mitochondrial properties as indicators of stem cell competence. *J Cell Physiol.* 2006;208(1):149-153. [\[CrossRef\]](#)
90. Mandal S, Lindgren AG, Srivastava AS, Clark AT, Banerjee U. Mitochondrial function controls proliferation and early differentiation potential of embryonic stem cells. *Stem Cells.* 2011;29(3):486-495. [\[CrossRef\]](#)
91. Tamari T, Elimelech R, Cohen G, et al. Endothelial Progenitor Cells inhibit jaw osteonecrosis in a rat model: A major adverse effect of bisphosphonate therapy. *Sci Rep.* 2019;9(1):18896. [\[CrossRef\]](#)