




Bifosfonat Tedavisinin Hareketli Bölümlü Protez Kullanan Hastalar Üzerine Etkisi

Effect of Bisphosphonate Treatment on Patients Using Removable Partial Prosthesis

 Meryem ŞAHİN^a,
 Fatma ÜNALAN^a,
 Sırmahan ÇAKARER^b

^aProtetik Diş Tedavisi AD,
^bAğız, Diş ve Çene Cerrahisi AD,
 İstanbul Üniversitesi
 Diş Hekimliği Fakültesi,
 İstanbul, TÜRKİYE

Received: 03.09.2018
 Received in revised form: 25.10.2018
 Accepted: 25.10.2018
 Available online: 11.06.2019

Correspondence:
 Meryem ŞAHİN
 İstanbul Üniversitesi
 Diş Hekimliği Fakültesi,
 Protetik Diş Tedavisi AD, İstanbul,
 TÜRKİYE/TURKEY
 mrym_ndr@hotmail.com

Bu çalışma, Uluslararası Koruyucu Diş Hekimliği Kongresi (5-8 Mart Erzurum)'nde poster olarak sunulmuştur.

ÖZET Bisfosfonatlar; osteoporoz, multipl miyelom, hiperkalsemi, Paget hastalığı, fibröz displazi gibi metabolik kemik hastalıklarının tedavisinde kemik rezorpsiyonunu önlemede oldukça etkilidir. Bununla birlikte, kemikte yeniden yapılanmayı baskılayarak bazı komplikasyonlara neden olmaktadır. Bisfosfonatların çenelerde görülen en önemli yan etkisi ise osteonekroza sebep olmasıdır. Bisfosfonat kullanımına bağlı olarak çenelerde osteonekroz gelişiminde birçok faktör rol oynayabilmektedir. Uyumu kötü olan protez kullanımı bu faktörler arasında yer almaktadır. Bu çalışmada, 62 yaşındaki erkek olgunun alt çenesinde hareketli protez kullanımı sonucu oluşan bifosfonata bağlı osteonekroz tedavisinin anlatılması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Bisfosfonat; osteonekroz; hareketli parsiyel protez

ABSTRACT Bisphosphonates; is very effective in preventing bone resorption in the treatment of metabolic bone diseases such as osteoporosis, multiple myeloma, hypercalcemia, Paget's disease, fibrous dysplasia. However, it causes some complications by suppressing restructuring in the bones. The most important side effect of bisphosphonates in dentistry is osteonecrosis of the jaw. Depending on the use of bisphosphonates, many factors can play a role in the development of osteonecrosis in the jaws and poor fitting prosthesis can be shown among these factors. In this case report, management of bisphosphonate related osteonecrosis in a 62 year old male patient who has removable partial denture prosthesis was described.

Keywords: Bisphosphonates; osteonecrosis; removable partial prosthesis

Bifosfonat (BP)'lar, osteoklastik aktiviteyi baskılamakla birlikte anti-anjiyojenik etkilere de sahip olan sentetik pirofosfat analoglarıdır.^{1,2} BP'ler; meme, prostat ve akciğer gibi kemik metastaz özelliği yüksek kanserlerde, osteoporoz, kemik metastazı, romatoid artrit, Paget kemik hastalığı, osteolitik multipl miyelom, malign hiperkalsemi gibi kemik tutulumu olan hastalıklarda kemik kaybını azaltmak, ağrıyı hafifletmek ve yaşam kalitesini artırmak için reçete edilen ilaçlardır.³⁻⁹

Amerikan Oral ve Maksillofasiyal Cerrahlar Birliği [American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS)], çenenin bifosfonat ilişkili osteonekrozu [bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ)] teşhisi için üç kriter olması gerektiğini belirtmiştir:

1. Maksillofasiyal bölgede tanı konulduktan 8 hafta sonra iyileşmeyen kemik varlığı,
2. Devam eden veya önceki BP alımı,

3. Kraniofasial bölgeye radyasyon tedavisi verilmemiş olmasıdır.^{10,11} BP ile ilişkili çenelerin osteonekrozu ilk kez 2003 yılında yayımlanmıştır.¹²⁻¹⁵ Çenelerde görülen osteonekroz başka ilaçlardan da kaynaklanabildiğinden, BRONJ tanımı 2014 yılında, ilaç ile ilişkili osteonekroz [medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ)] olarak değiştirilmiştir.¹⁶

BP, iskelet komplikasyonu olan hastalar için birçok fayda sağlamasına ve menopoz sonrası kadınlarda osteoporozu azaltmasına rağmen oldukça önemli yan etkilere sahiptir ve bu yan etkiler giderek artmaktadır.¹⁷⁻²¹ Böbreklerde toksisite, gastrointestinal rahatsızlıklar, hepatoksisite, hipokalsemi, atriyal fibrilasyon, mide rahatsızlıkları, özofagus inflamasyonu ve erozyonu, ateş ve grip belirtileri, elektrolit bozukluğu, kas ve kemik ağrıları başlıca yan etkileri arasında yer almaktadır.^{22,23} Çenelerde görülen osteonekroz ise BP'lerin diş hekimliğinde görülen en önemli yan etkisidir. Maksillada, mandibulada veya her ikisinde birlikte görülebilmekte iken, kortikal kemik bakımından daha yoğun olan mandibulada ise tutulumun daha fazla olduğu belirtilmiştir.⁷

MRONJ'nin kesin mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir. Yaş, sigara, obezite, kanser teşhisi, kötü ağız hijyeni predispozan faktörler arasında gösterilmiştir.²⁴ Kortikosteroidler, antianjiyojenikler, kemoterapiler, hormon tedavisi ve diabetes mellitus, immün yetmezlik ve hiperkolesterolemi varlığının riski artırdığı belirtilmektedir.^{25,26} Diş çekimi, diş çekimi öncesi periodontal problemlerin varlığı, dentoalveolar travma, implantasyon, uygun olmayan protezler lokal faktörler arasında yer almaktadır.^{16,27} D vitamini eksikliği de olası bir risk faktörüdür.²⁸

Çalışmalar, BP'lerin yumuşak doku hücrelerinde enfeksiyon oluşturması ve yara iyileşmesini geciktirmesi nedeni ile toksik etkilere neden olduğunu göstererek, BRONJ gelişiminde önemli bir yere sahip olduğunu düşündürmektedir.²⁹ Son zamanlarda yapılan bir çalışma, kemik hasarı olmayan yumuşak doku travmasının BRONJ için başlangıç noktası olabileceğini göstermiştir.³⁰ Enfeksiyona ve diş kaynaklı

hastalıklara bağlı olarak ağız pH'sinin değişmesinin de önemli olduğu belirtilmiştir.³¹

MRONJ'nin klinik belirtileri arasında; yumuşak dokuda görülen şişlik, fistül varlığı, apse, ağrı, kemikte nekrotik alanlar, ülserasyon, halitozis sayılabilmektedir.^{32,33}

MRONJ'nin kesin tedavisi henüz net değildir.^{13,34} Literatürde cerrahi tedavi, konservatif tedavi ve her iki tedavi yönteminin birlikte kullanıldığı belirtilmekle birlikte, lezyon düzeyine göre tedavinin belirlenmesi gerektiği vurgulanmaktadır. Semptomlar ilaç tedavisine rağmen devam ederse cerrahi tedavi uygulanmaktadır.¹³

2009 yılında AAOMS, hastaları klinik durumuna göre kategorize etmiş ve bu sınıflandırmalar için tedavi planı belirlenmiştir (Tablo 1).¹⁰

Literatürde, tedaviyi daha etkili hâle getirmek için antimikrobiyal ağız gargaraları, antibiyotik tedavisi, hiperbarik oksijen tedavisi, ozon tedavisi, lazer tedavisi, rekombinant paratiroid hormonu ile ilişkili proteinin subkutanöz enjeksiyonu ve borte-zomib tedavisi gibi çeşitli uygulamalar söz konusu olmakla birlikte, lazer tedavisinin cerrahi tedavi ile birlikte kullanılmasının olumlu sonuçlar verdiği bildirilmiştir.³⁴⁻³⁹

Bu çalışmada, hareketli parsiyel protez kullanımına bağlı olarak gelişen sınıf 2- MRONJ'nin teşhis ve tedavisinin anlatılması amaçlanmıştır.

OLGU SUNUMU

Altmış iki yaşındaki erkek hasta, hareketli protez kullanımına bağlı olarak meydana gelen protez vuruğu şikâyetiyle, İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Protetik Diş Tedavisi Ana Bilim Dalına başvurdu. Hastanın anamnezinde; hareketli parsiyel protez yaptırdıktan hemen sonra bu bölgelerde vuruş şikâyetiyle doktora başvurduğu, protezin aşındırılmasından sonra şikâyetlerinin devam etmesine rağmen protezini kullanmayı sürdürdüğü, ancak dayanılamayacak bir duruma geldiği için kliniğimize başvurduğu, medikal öyküsünde ise mide kanseri nedeni ile BP tedavisi [intravenöz (IV) zoledronik asit] uygulanmış olduğu öğrenildi. Yapılan ağız içi muayenesinde hareketli protezin yumuşak dokularla uyumsuz olduğu, oklüzyon ha-

TABLO 1: AAOMS'a göre MRONJ hastalarının sınıflandırılması ve tedavi planı.

Sınıflandırma	Tedavi planı
Riskli: Oral veya intravenöz bifosfonatlarla tedavi edilen hastalarda belirgin nekrotik kemiğin olmaması	Tedavi yok Hasta eğitimi
Evre-0: Klinik olarak nekrotik kemik bulgusu yok; fakat spesifik olmayan klinik bulgular, radyografik değişiklikler ve semptomlar mevcut	Ağrı kesici ve antibiyotikle sistemik tedavi
Evre-1: Asemptomatik olan ve enfeksiyon bulgusu olmayan hastalarda, ekspoze ve nekrotik kemik varlığı	Antibakteriyel ağız gargarası Üç aylık arayla klinik takipler Hasta eğitimi Bifosfonat tedavisi
Evre-2: Pürülan drenajı ile beraber veya olmaksızın ekspoze nekrotik kemiğin ya da fistülün izlendiği alanda kızarıklık ve ağrı gibi enfeksiyon bulgularının varlığı	Oral antibiyotikle semptomatik tedavi Antibakteriyel ağız gargarası Ağrı kontrolü Debridman ile yumuşak dokudaki iritasyonun rahatlatılması ve enfeksiyon kontrolü
Evre-3: Ekspoze ve nekrotik kemiğe veya fistüle; ağrının, enfeksiyonun ve belirtilen maddelerden en az bir veya daha fazlasının eşlik etmesi: -Ekspoze ve nekrotik kemiğin alveolar kemiğin dışına uzanarak (mandibulanın alt sınırı, ramus, maksillar sinüs ve maksillanın zigomatik çıkıntısı) patolojik fraktür, ekstraoral fistül, oroantral veya oronazal bağlantı oluşturması, mandibulanın alt sınırı veya sinüs tabanında osteolizin genişlemesi	Antibakteriyel ağız gargarası Antibiyotik tedavisi ve ağrı kontrolü Ağrı ve enfeksiyonun uzun süreli rahatlatılması için cerrahi debridman veya rezeksiyon

**RESİM 1:** Kullanılan hareketli protezin ağız içi görünümü.**RESİM 2:** Posterior bölgede oklüzyonda bozukluklar saptanmıştır.

ularının varlığı saptandı, mandibulanın sağ ve sol posteriorunda nekroze kemik alanları görüldü (Resim 1, Resim 2, Resim 3, Resim 4).

Radyografik değerlendirmede etkilenmiş alanlarda nekroze kemiğin sağlıklı kemikten ayrıldığı izlendi (Resim 5). Yapılan histopatolojik inceleme kronik osteomyelit olarak sonuçlandı. Klinik, radyolojik, histopatolojik değerlendirmeler sonucunda hastaya MRONJ-2 teşhisi konuldu. Hastaya rahatsızlığı ve uygulanacak olan tedaviler ile ilgili bilgiler verilerek onayı alındı. Başlangıç tedavisi olarak antibiyotik (Amoksisilin+klavulanik asit (1 g, 2x1, 10 gün) ve antimikrobiyal gargara (chlorheksidine glukonat jel %0,12) reçete edildi. İlaç tedavisi sonrasında cerrahi tedavi uygulanarak enfeksiyon ve ağrı kontrolü sağlandı. Uyumu kötü olan protezin

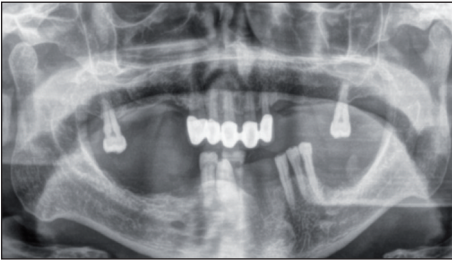
**RESİM 3:** Sağ posterior mandibulada kanamalı nekroze kemiğin varlığı.



RESİM 4: Sol posterior mandibulada kanamalı nekroze kemiğin varlığı.



RESİM 5: Hastanın tedavi öncesi panoramik görüntüsü.



RESİM 6: Hastanın tedavi sonrası panoramik görüntüsü.



RESİM 7: Tedavi sonrası ağız içi görünüm.



RESİM 8: Tedavi sonrası ağız içi görünüm.

kullanılmaması gerektiği ve tedavi sonrasında yeni bir protez yapılması gerektiği olguya söylendi. Üç ve 6 aylık izlem sonrasında bölgenin tamamıyla iyileştiği görüldü, herhangi bir şişlik ve lezyona rastlanılmadı (Resim 6, Resim 7, Resim 8).

TARTIŞMA

BP kullanımına bağlı olarak görülen osteonekrozun tam olarak etiyojisi ve etki mekanizması bilinmemektedir.^{13,34} Ruggiero ve ark.nın çalışmasında, ilaca bağlı olarak gelişen çenelerdeki osteonekroz için risk faktörleri olarak ilaç kullanımı (kanser, osteoporoz, ilacın alım süresi), lokal faktörler (cerrahi operasyonlar, anatomik faktörler), demografik, sistemik ve diğer ilaç tedavileri, genetik faktörler gösterilmiştir.¹⁰ Regezi ve ark.nın çalışmasında, uyumsuz protezlerin ve ilacın kullanım şeklinin MRONJ gelişiminde etkili olduğu belirtilmiştir.⁴⁰ Olgumuzda, MRONJ gelişimine uyumsuz protezin, IV zoledronik asit kullanımının, kötü ağız hijyeninin ve sigara kullanımının etkili olduğu düşünülmektedir.

Arce ve ark.nın çalışmasında, konvansiyonel radyografi, bilgisayarlı tomografi, dental volumetrik tomografi, manyetik rezonans görüntüleme ve kemik sintigrafisinin MRONJ'nin radyografik değerlendirilmesinde kullanılabileceği belirtilmiştir.⁴¹ Olgumuzdan alınan panoramik radyografide, nekroze kemiğin sağlıklı kemikten ayrılması çok belirgin şekilde gözlemlenmiştir ve olgudan gereksiz radyasyona maruz olmaması için ilave radyografik görüntüleme alınmamıştır.

Literatürde, BRONJ için kesin bir tedavi şekli belirtilmemekte, hastalığın düzeyine göre tedavi şekli önerilmektedir. Tedavide öncelikli olarak ilaç tedavisi, gerektiği durumlarda cerrahi tedavi önerilmektedir. Lazer tedavisi, hiperbarik oksijen tedavisi, ozon tedavisi gibi birçok tedavinin sürece olumlu katkı sağlayacağı literatürde belirtilmiştir. Olgumuzun tedavisinde AAOMS'de belirtilen tedavi prosedürleri dikkate alınmıştır.

Çene kemiklerinde görülen osteonekroz, BP grubu ilaç kullanımına bağlı olarak gelişen en önemli yan etkilerden biridir. BP grubu ilaçlar osteoporozda, kemik hastalıklarında ve kanser hasta-

larında sıklıkla reçete edilmektedir. MRONJ'nin teşhisinin erken konulmuş olması tedavi sürecinde ve tedavinin etkinliğinde önemli rol almaktadır. Bu nedenle diş hekimlerinin özellikle cerrahi müdahale gerektiren hastalardan dikkatli bir anamnez alması, BP kullanımının özellikle araştırıp sorgulanması gerekmektedir. BP öyküsü olan hastalarda protez vuruğunun osteonekroza sebep olabileceği unutulmamalı, protez kullanımının neden olduğu ülser dikkatle değerlendirilmeli, yumuşak ve sert dokulara mümkün olduğunca travma gelmesinden kaçınılmalıdır. BP kullanımı öncesinde hastalar bilgilendirilmeli, gerekli olan tüm diş tedavileri yapılmalı ve hastaya ağız hijyeni eğitimi verilmelidir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya her-

hangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Meryem Şahin; **Tasarım:** Meryem Şahin; **Denetleme/Danışmanlık:** Meryem Şahin, Fatma Ünal, Sırmaha Çakarer; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Meryem Şahin, Fatma Ünal, Sırmaha Çakarer; **Analiz ve/veya Yorum:** Meryem Şahin, Fatma Ünal, Sırmaha Çakarer; **Kaynak Taraması:** Meryem Şahin; **Makalenin Yazımı:** Meryem Şahin, Fatma Ünal, Sırmaha Çakarer; **Eleştirel İnceleme:** Fatma Ünal, Sırmaha Çakarer.

KAYNAKLAR

- Leite AF, Figueiredo PT, Melo NS, Acevedo AC, Cavalcanti MG, Paula LM, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. Report of a case and literature review. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2006;102(1):14-21. [Crossref] [PubMed]
- Diamond TH, Bucci J, Kersley JH, Aslan P, Lynch WB, Bryant C. Osteoporosis and spinal fractures in men with prostate cancer: risk factors and effects of androgen deprivation therapy. J Urol. 2004;172(2):529-32. [Crossref] [PubMed]
- Walter C, Al-Nawas B, du Bois A, Buch L, Harter P, Grötz KA. Incidence of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in breast cancer patients. Cancer. 2009;115(8):1631-7. [Crossref] [PubMed]
- Walter C, Al-Nawas B, Grötz KA, Thomas C, Thüroff JW, Zinser V, et al. Prevalence and risk factors of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in prostate cancer patients with advanced disease treated with zoledronate. Eur Urol. 2009;54(5):1066-72. [Crossref] [PubMed]
- Carter G, Goss AN, Doecke C. Bisphosphonates and avascular necrosis of the jaw: a possible association. Med J Aust. 2005;182(8):413-5.
- Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. Mayo Clin Proc. 2008;83(9):1032-45. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Greenberg MS. Intravenous bisphosphonates and osteonecrosis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2004;98(3):259-60. [Crossref] [PubMed]
- Russell RG. Bisphosphonates: the first 40 years. Bone. 2011;49(1):2-19. [Crossref] [PubMed]
- Furukawa S, Oobu K, Moriyama M, Kawano S, Sako S, Hayashida J, et al. Oral methotrexate-related lymphoproliferative disease presenting with severe osteonecrosis of the jaw: a case report and literature review. Intern Med. 2018;57(4):575-81. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B; American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. 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. [Crossref] [PubMed]
- 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. J Bone Miner Res. 2015;30(1):3-23. [Crossref] [PubMed]
- 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. [Crossref]
- Weber JB, Camilotti RS, Ponte ME. Efficacy of laser therapy in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): a systematic review. Lasers Med Sci. 2016;31(6):1261-72. [Crossref] [PubMed]
- Gabbert TI, Hoffmeister B, Felsenberg D. Risk factors influencing the duration of treatment with bisphosphonates until occurrence of an osteonecrosis of the jaw in 963 cancer patients. J Cancer Res Clin Oncol. 2015;141(4):749-58. [Crossref] [PubMed]
- Cartsos VM, Zhu S, Zavras AI. Bisphosphonate use and the risk of adverse jaw outcomes: a medical claims study of 714,217 people. J Am Dent Assoc. 2008;139(1):23-30. [Crossref] [PubMed]
- 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. [Crossref] [PubMed]
- Watts NB, Bilezikian JP, Camacho PM, Greenspan SL, Harris ST, Hodgson SF, et al. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis. Endocr Pract. 2010;16 Suppl 3:1-37. [Crossref] [PubMed] [PMC]

18. Eriksen EF, Díez-Pérez A, Boonen S. Update on long-term treatment with bisphosphonates for postmenopausal osteoporosis: a systematic review. *Bone*. 2014;58:126-135. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
19. Pichardo SE, van Merkesteyn JP. Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws: spontaneous or dental origin? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2013;116(3):287-92. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
20. Wysowski DK. Reports of esophageal cancer with oral bisphosphonate use. *N Engl J Med*. 2009;360(1):89-90. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
21. Bagan JV, Jimenez Y, Murillo J, Hernandez S, Poveda R, Sanchis JM, et al. Jaw osteonecrosis associated with bisphosphonates: multiple exposed areas and its relationship to teeth extractions. Study of 20 cases. *Oral Oncol*. 2006;42(3):327-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
22. Pazianas M, Compston J, Huang CL. Atrial fibrillation and bisphosphonate therapy. *J Bone Miner Res*. 2010;25(1):2-10. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
23. Suresh E, Pazianas M, Abrahamsen B. Safety issues with bisphosphonate therapy for osteoporosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(1):19-31. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
24. Hoff AO, Toth B, Hu M, Hortobagyi GN, Gagel RF. Epidemiology and risk factors for osteonecrosis of the jaw in cancer patients. *Ann N Y Acad Sci*. 2011;1218:47-54. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
25. Kos M, Kuebler JF, Luczak K, Engelke W. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a review of 34 cases and evaluation of risk. *J Cranio-Maxillofac Surg*. 2010;38(4):255-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
26. Jadu F, Lee L, Pharoah M, Reece D, Wang L. A retrospective study assessing the incidence, risk factors and comorbidities of pamidronate-related necrosis of the jaws in multiple myeloma patients. *Ann Oncol*. 2007;18(12):2015-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
27. Marx RE, Cillo JE Jr, 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):2397-410. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
28. Hokugo A, Christensen R, Chung EM, Sung EC, Felsenfeld AL, Sayre JW, et al. Increased prevalence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw with vitamin D deficiency in rats. *J Bone Miner Res*. 2010;25(6):1337-49. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
29. Landesberg R, Cozin M, Cremers S, Woo V, Kousteni S, Sinha S, et al. Inhibition of oral mucosal cell wound healing by bisphosphonates. *J Oral Maxillofac Surg*. 2008;66(5):839-47. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
30. Zandi M, Dehghan A, Janbaz P, Malekzadeh H, Amini P. The starting point for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: alveolar bone or oral mucosa? A randomized, controlled experimental study. *J Craniomaxillofac Surg*. 2017;45(1):157-61. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
31. Otto S, Pautke C, Opelz C, Westphal I, Drosse I, Schwager J, et al. Osteonecrosis of the jaw: effect of bisphosphonate type, local concentration, and acidic milieu on the pathomechanism. *J Oral Maxillofac Surg*. 2010;68(11):2837-45. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
32. Altay MA, Tasar F, Tosun E, Kan B. Low-level laser therapy supported surgical treatment of bisphosphonate related osteonecrosis of jaws: a retrospective analysis of 11 cases. *Photomed Laser Surg*. 2014;32(8):468-75. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
33. Vescovi P, Merigo E, Manfredi M, Meleti M, Fornaini C, Bonanini M, et al. Nd:YAG laser biostimulation in the treatment of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: clinical experiences 28 cases. *Photomed Laser Surg*. 2008;26(1):37-46. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
34. Silva LF, Curra C, Munerato MS, Deantoni CC, Matsumoto MA, Cardoso CL, et al. Surgical management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: literature review. *Oral Maxillofac Surg*. 2016;20(1):9-17. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
35. Freiburger JJ, Padilla-Burgos R, Chhoeu AH, Kraft KH, Boneta O, Moon RE, et al. Hyperbaric oxygen treatment and bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a case series. *J Oral Maxillofac Surg*. 2007;65(7):1321-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
36. Agrillo A, Petrucci MT, Tedaldi M, Mustazza MC, Marino SM, Gallucci C, et al. New therapeutic protocol in the treatment of avascular necrosis of the jaws. *J Craniofac Surg*. 2006;17(6):1080-3. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
37. Ripamonti C, Maniezzo M, Ghiringhelli R, Fagnoni E, Campa T, Mariani L, et al. Medical ozoneoil suspension applications heal osteonecrosis of the jaws (ONJS) in patients treated with bisphosphonates (BPS). Preliminary results of a single institution protocol. *Breast*. 2009;18(Suppl 1):S67-8. [[Crossref](#)]
38. Harper RP, Fung E. Resolution of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the mandible: possible application for intermittent low-dose parathyroid hormone [rhPTH (1-34)]. *J Oral Maxillofac Surg*. 2007;65(3):573-80. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
39. Timurağaoğlu A, Ozkaynak C, Tuzuner S, Bostan F, Undar L. Improvement of zoledronic-acid-induced jaw osteonecrosis with bortezomib. *Acta Haematol*. 2007;118(4):203-4. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
40. Regezi JA, Sciubba JJ, Jordan RC. *Oral Pathology: Clinical Pathologic Correlations*. 6th ed. St. Louis, Missouri: Elsevier Health Sciences; 2012. p.480. [[Crossref](#)]
41. Arce K, Assael LA, Weissman JL, Markiewicz MR. Imaging findings in bisphosphonate-related osteonecrosis of jaws. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009;67(5 Suppl):75-84. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]