

Авторы: Дымников Александр Борисович¹, Алсайед Хашем Хассан¹, Мортада Алван¹, Гадеринеджати Насим¹, Робати Баран Фатеме¹, Алэйт Хая¹.

¹ Российский университет Дружбы Народов Им. Патриса Лумумбы, г. Москва, 117198, ул. Миклухо-Маклая, д.6.

Сведения об авторах:

Дымников А.Б. - к.м.н, доцент кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии РУДН Им. Патриса Лумумбы. Al.dymnikov@gmail.com

Алсайед Хашем Хассан - Аспирант кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии РУДН Им. Патриса Лумумбы.

Мортада Алван - Стоматолог хирург, Бейрут, Ливан. Mortadaalwan@gmail.com.

Гадеринеджати Насим - Студента 5 курса стоматологического факультета медицинского института РУДН Им. Патриса Лумумбы. Nasim.ghaderi16@gmail.com

Робати Баран Фатеме - Студента 5 курса стоматологического факультета медицинского института РУДН Им. Патриса Лумумбы. Baranrobari1376@gmail.com.

Алэйт Хая - Студентка 6 курса лечебного факультета медицинского института РУДН Им. Патриса Лумумбы. Nayaelitt2001@gmail.com.

Контактное лицо:

Алсайед Хашем Хассан, e-mail : khassan.hachem@gmail.com.

Резюме:

Целью данного исследования был обзор статей с 2004 по 2024 год, посвященных медикаментозным группам бифосфонатов, их механизму действия, побочным эффектам, инвазивным и неинвазивным методам лечения, а также профилактике остеонекроза челюсти, связанного с лекарственными препаратами (MRONJ).

Ключевые слова: Бифосфонатный Остеонекроз челюстей, ; хирургическая стоматология; бифосфонаты; остеопороз.

BISPHOSPHONATE OSTEO-NECROSIS OF THE JAWS [BONJ]

Dymnikov Alexandr Borisovich¹, Hassan Alsayed Hachem¹, Alwan Mortada¹

Ghaderi Nejati Nasim¹, Baran Fateme Robati¹, Haya Aleit¹

¹ Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, 117198, Moscow, Miklukho-Maklaya st., 6.

Abstract:

The aim of the present study was the review of the articles from 2004 to 2024 about the medicinal groups of bisphosphonates, their mechanism, their side effects, invasive and non-invasive treatment methods, and how to prevent of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ).

Keywords: Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw; oral surgery; bisphosphonates; osteoporosis.

1. Введение:

Широкое использование бифосфонатов для лечения различных заболеваний привело к повышенному признанию их возможной связи с остеонекрозом (ОН) челюсти. Бифосфонаты — это высокоэффективные антирезорбтивные препараты, используемые для лечения заболеваний, связанных с повышенной активностью остеокластов, таких как онкологические заболевания, остеопороз, множественная миелома, болезнь Педжета и фиброзная дисплазия [1, 2].

Бифосфонатный Остеонекроз челюстей (БОНЧ) определяется как текущее или предыдущее лечение бифосфонатами, в результате которого обнажается кость, которая может пройти через свищ в челюстно-лицевой области, который заживает в течение восьми недель. Если этого не обнаружено, необходимо провести проверку. У пациента отсутствует история лучевой терапии в области черепа

и лица. Срок в восемь недель принят, поскольку большинство хирургических и инфекционных участков заживают в этот период [3, 4].

2. Материалы и методы

Поиск на английском языке без ограничений по времени был выполнен в электронной базе данных PubMed. Использовался следующий поисковый запрос: [Biphosphonate- Related Osteonecrosis of Jaws]. Помимо электронных баз данных также использовались другие источники для поиска соответствующей информации по данной теме. Они включали в себя поиск в системе Google Scholar, Science Direct и списки литературы соответствующих исследований и обзоров.

2.1. Химическая структура и механизм действия бисфосфонатов: Бисфосфонаты — это синтетические аналоги пирофосфатов, эндогенного регулятора минерализации костей. Они состоят из пирофосфат-углерод-фосфатного (P-C-P) скелета и двух ковалентно связанных групп, присоединенных к центральному атому углерода. Существует три категории бисфосфонатов: Азотсодержащие бисфосфонаты, Безазотные бисфосфонаты и Аминосодержащие бисфосфонаты, [7]. К Азотсодержащим бисфосфонатам, относятся алендронат, ризедронат, памидронат и . Безазотные Бисфосфонаты, , включают этидронат, клондронат и тилудронат. Аминосодержащие бисфосфонаты включают золедроновая кислота и ибандронат.

Все бисфосфонаты ингибируют резорбцию кости, присоединяясь к участкам связывания гидроксиапатита на кости, особенно в областях с активной резорбцией. Когда остеокласты резорбируют кость, бисфосфонат, встроенный в кость, высвобождается и нарушает способность остеокластов продолжать резорбцию. Азотсодержащие бисфосфонаты действуют путем ингибирования фанезилпирофосфатсинтазы, которая важна для способствования прикреплению остеокластов к кости. В результате остеокласт отсоединяется от поверхности кости, что приводит к ингибированию резорбции. Напротив, безазотные бисфосфонаты, , распадаются внутри клетки и используются как субстраты, заменяя терминальную пирофосфатную группу аденозинтрифосфата. Это приводит к образованию неактивной молекулы, которая конкурирует с аденозинтрифосфатом в энергетическом обмене клетки. Это нарушение приводит к апоптозу остеокластов, что в конечном итоге снижает резорбцию кости [4, 8, 9]. По сравнению с Безазотными бисфосфонатами, Азотсодержащие бисфосфонаты обладают гораздо более сильным антиостеолитическим эффектом. Кроме того, было обнаружено, они обладают высокой способностью предотвращать минерализацию кости и могут приводить к остеопении. Из-за этого они больше не используются [8].

Эти препараты обладают высокой долговечностью, поскольку интегрируются в скелет без разрушения; у алендроната предполагаемый период полураспада может составлять до 12 лет. Остеокласты разрушают бисфосфонатов, не содержащих амин, превращая их в неактивные, не гидролизуемые аналоги аденозинтрифосфата, которые наносят вред клеткам и вызывают апоптоз. Более новые амино-бисфосфонаты действуют двойко: они ингибируют фанезилдифосфатсинтазу, компонент мевалонатного пути синтеза холестерина, и производят еще один аналог аденозинтрифосфата, вызывающий апоптоз.

Бисфосфонаты сдерживают резорбцию кости, вызывая апоптоз остеокластов, снижая их резорбтивную способность и предотвращая их образование. Без резорбции и образования новой кости старая кость сохраняется дольше, чем предусмотрено, а ее капиллярное строение не поддерживается, что приводит к аваскулярному некрозу челюсти. Измененное заживление раны, задержка эпителиального закрытия слизистой оболочки во рту приводит к постоянному инфицированию и некрозу кости. Остеонекроз развивается в челюсти, так как эта кость имеет более высокий уровень ремоделирования, чем другие кости, что делает ее более подверженной воздействию бисфосфонатов.

2.2. Классификация

Препараты бисфосфонатов вводятся внутривенно: памидронат, золедроновая кислота и клондронат, или перорально: алендронат, этидронат, ризедронат, тилудронат и ибандронат. Бисфосфонаты увеличивают объем кости. Путем ингибирования клеток остеокластов, бисфосфонаты замедляют их активность и снижают процесс разрушения костной ткани [10].

Остеонекроз челюсти в основном наблюдается при использовании более мощных азотсодержащих бисфосфонатов, таких как памидронат и золедроновая кислота. Тем не менее, частота остеонекроза выше при использовании последней — золедроновая кислота вызывает более выраженное

антиостеолитическое действие, что приводит к уменьшению костного обмена. Пероральные бисфосфонаты редко вызывают остеонекроз челюсти. Они менее эффективны, чем внутривенные бисфосфонаты, а остеонекроз, вызванный пероральными бисфосфонатами, лучше поддается лечению. Пероральные бисфосфонаты менее липофильны, что ограничивает их всасывание в кишечнике, и приводит к меньшему накоплению в костной ткани [11].

2.3. Факторы риска и симптомы:

2.3.1 Факторы риска

Ряд факторов увеличивает риск развития остеонекроза челюсти, связанного с применением бисфосфонатов. Инвазивные стоматологические процедуры, такие как удаление зубов, пародонтологические операции, установка имплантатов и использование зубных протезов, увеличивают скорость костного обмена и риск остеонекроза. Сопутствующие заболевания, такие как рак, химиотерапия, низкий уровень гемоглобина, сахарный диабет, почечный диализ, гипертония, гиперлипидемия и гиперхолестеринемия, могут способствовать развитию БОНЧ (остеонекроза челюсти, связанного с бисфосфонатами) [11, 12]. К факторам риска относятся также сопутствующие медикаменты: кортикостероиды и препараты, блокирующие H₂-рецепторы, которые увеличивают абсорбцию бисфосфонатов. Противоангиогенные препараты, особенно сунитиниб и бевацизумаб, также представляют риск, как и лечение эритропоэтином и циклофосфамидом [12]. Инфекция также является фактором риска, однако неясно, является ли остеонекроз первичным по отношению к инфекции или возникает вследствие ее. Полиморфноядерные скопления и бактериальные биопленки в окружающих тканях ассоциированы с потерей костной ткани и некрозом. Другими факторами риска являются возраст, употребление алкоголя и табака [11].

2.3.2. Симптомы

Наиболее частый клинический симптом, связанный с БОНЧ, — это язва с обнаженной костью у пациента, перенесшего ранее удаление зуба или у которого есть неподходящий протез. Пациенты могут быть бессимптомными, но иногда возникает сильная боль из-за инфицированной обнаженной кости, подвергшейся воздействию полости рта. Иногда наблюдаются гнойные выделения и местное воспаление мягких тканей, сопровождающееся тризмом и регионарной лимфаденопатией.

Однако клиницисты должны помнить, что поражения при БОНЧ могут также быть случайными находками. Измененная нервная чувствительность, о которой сообщают некоторые пациенты, связана с компрессией нейроваскулярного пучка, вызывающей парестезию или анестезию. Гипестезия или анестезия нижней губы была отмечена как ранний симптом БОНЧ. Осложнения БОНЧ включают язвы тканей, наружные свищевые ходы и фистулы. Хронический гайморит у пациентов с поражением верхней челюсти и перелом у беззубых пациентов с дентальными имплантатами [12].

2.4. Лечение:

Неинвазивная стратегия является основным методом профилактики заболевания, включающая обучение поддержанию гигиены полости рта и зубов посредством личной и профессиональной помощи стоматологов, скрининг на наличие заболеваний полости рта и зубов, лечение заболеваний для снижения патологических состояний и устранения факторов риска, предрасполагающих к заболеваниям полости рта и зубов. Неинвазивные методы обычно предпочитается на первом этапе лечения заболевания. Однако следует отметить, что они полезны на всех стадиях болезни и ускоряют процесс заживления [5, 13].

Хирургическое лечение в основном применяется на более продвинутых стадиях заболевания и считается эффективным методом лечения устойчивых форм заболевания, но последние данные показывают, что оно также используется как начальное вмешательство [6, 14].

На сегодняшний день сообщалось о нескольких эффективных методах медицинского лечения, таких как использование антимикробных ополаскивателей для полости рта, антибиотикотерапия, гипербарическая оксигенотерапия (ГБО), трипаратид, фотодинамическая терапия, использование аутологичных концентратов тромбоцитов (АКТ), низкоинтенсивная лазерная терапия (НИЛТ) или лазерная биостимуляция. К хирургическим методам относятся остеотомия с помощью хирургического или пьезоэлектрического устройства, абляция лазером Er:YAG и хирургия под флуоресцентным контролем (FGS) [13].

2.4.1. Неинвазивный метод лечения:

Некоторые ученые считают, что хирургическое вмешательство следует откладывать как можно дольше. Однако большинство специалистов рекомендует минимально инвазивные хирургические методы для контроля БОНЧ. К наиболее распространенным минимально инвазивным методам относятся сглаживание кости, секвестрэктомия, разрез и дренаж, кюретаж, удаление некротических тканей или частичная резекция, с остеосинтезом или без него. Van den Wyngaert и Scoletta сообщили, что медикаментозное лечение БРОЧ приводит к заживлению слизистой оболочки в 50% случаев. Гомес Фонт и соавторы, в своем обновленном руководстве по БРОЧ, рекомендовали длительный курс антибиотиков и хлоргексидин 3-4 раза в день [6].

В настоящее время факторы роста используются как эффективный метод лечения благодаря их положительному влиянию на восстановление мягких и твердых тканей. Такие факторы роста, как хемотаксические, стимулируют ангиогенез, миграцию, пролиферацию и дифференциацию стволовых клеток в костеобразующие клетки. Новый метод на основе рекомбинантного человеческого BMP2 (rhBMP2) был представлен для лечения БОНЧ, и его результаты показывают, что использование факторов роста способствует заживлению мягких тканей. BMP увеличивают дифференцировку остеобластов и секрецию белков костного матрикса, стимулируют остеобласты [6].

Систематические исследования показали, что использование аутологичных концентратов тромбоцитов (АКТ) существенно улучшает состояние при БОНЧ. АКТ могут высвобождать такие факторы роста, как сосудистый эндотелиальный фактор роста, эпидермальный фактор роста, фибробластный фактор роста и фактор роста бета-1 ($\beta 1$), что ускоряет процесс заживления ран [15]. В целом, АКТ, используемые в лечении БОНЧ, делятся на три категории: богатая тромбоцитами плазма (PRP), плазма, богатая факторами роста (PRGF), и плазма, богатая фибрином тромбоцитов (PRF) [15].

Некоторые исследования предложили использовать PRP в лечении устойчивых случаев БРОЧ. При этом сначала удаляется некротическая кость, а затем локально применяется PRP. PRP является аутологичным концентратом человеческих тромбоцитов и источником различных белковых факторов роста. PRF, вторая генерация семейства АКТ, был впервые представлен в 2000 году Choukroun и соавторами. PRF богат фибрином, тромбоцитами и лейкоцитами, которые ускоряют заживление костных ран [5]. Производство PRF по сравнению с PRP и PRGF имеет более простую технику и более легко в выполнении. Также PRF выделяет больше факторов роста, чем PRP [16].

PRF содержит значительные количества фибрина, тромбоцитов и лейкоцитов. Плотные сети фибрина PRF обеспечивают естественный каркас для хранения и связывания клеток тканей и стимулируют ангиогенез. Активированные тромбоциты в фибрине высвобождают многие факторы роста (тромбоцитарный фактор роста, фибробластный фактор роста, эпителиальный фактор роста, сосудистый эндотелиальный фактор роста и трансформирующий фактор роста β) и способствуют увеличению пролиферации клеток в остеобластах, фибробластах периодонтальной связки и пульпы. Эти основные факторы роста высвобождаются не менее недели и до 28 дней в процессе заживления ран [5].

АКТ могут оказать положительный эффект на заживление мягких тканей после хирургического вмешательства, пародонтального лечения, периимплантита и синус-лифтинга. Благодаря отличному эффекту АКТ в заживлении мягких и твердых тканей их использование в лечении БОНЧ было предложено в различных исследованиях [15, 17].

ГБО — это метод лечения, эффективный при патологиях, связанных с аваскулярным некрозом. Озон оказывает терапевтическое воздействие на БОНЧ, ускоряя заживление ран, уменьшая отек и воспаление, мобилизуя стволовые клетки и регулируя ингибирование костного обмена бисфосфонатами. ГБО действует путем стимуляции и поддержания эндогенной антиоксидантной системы и блокирования активного пути ксантин/ксантинооксидазы в синтезе свободных радикалов. Также он активизирует кровообращение, увеличивает количество эритроцитов, концентрацию гемоглобина, диапедез и фагоцитоз, а также стимулирует систему мононуклеарного фагоцитоза. Недавние исследования показали, что терапия ГБО также генерирует активные формы кислорода (ROS) и азота (RNS), которые влияют на процессы, критически важные для заживления ран. ГБО может улучшить воспаление и инфекцию вокруг некротических тканей, увеличивая количество кровеносных сосудов, концентрацию кислорода и уровень антибиотиков у пациентов с БРОЧ [6].

Гипербарическая оксигенация (ГБО) была признана полезным методом лечения остеонекроза челюсти после лучевой терапии, но в настоящее время существуют противоречивые мнения относительно эффективности использования ГБО для лечения БОНЧ. Некоторые клинические исследования показывают положительное влияние ГБО в комбинации с другими методами в качестве вспомогательной терапии для пациентов с БОНЧ, и его использование рекомендуется в рамках рутинного лечения БОНЧ. ГБО уменьшает размер и количество оральных поражений, увеличивая кровоснабжение тканей, ускоряет время восстановления, снижает боль и улучшает качество жизни пациента [20, 21].

Был впервые разработан многофункциональный композит Au@ZIF-8/CAS, который использует синергетический эффект Zn^{2+} и золотых наночастиц (AuNPs) для достижения иммуномодуляции, стимулирования остеогенной дифференцировки и совместного содействия восстановлению поражений БОНЧ. Этот композит создает безопасную микросреду. Композит Au@ZIF-8/CAS влияет на метаболические пути биосинтеза фенилаланина/тирозина/триптофана в путях аминокислотного метаболизма, увеличивает секрецию противовоспалительных факторов и может увеличить способность остеогенной дифференцировки через иммуномодулирующие эффекты и прямую стимуляцию остеогенеза [14].

2.4.2. Инвазивный метод лечения

Выбор между консервативным лечением и хирургическим вмешательством при Медикаментозный остеонекроз челюстей остается предметом дискуссий среди исследователей. Хотя доказано, что хирургическое лечение значительно эффективнее консервативного, консервативный метод предпочтительнее, поскольку границы остеонекроза трудно определить. Основной задачей для челюстно-лицевых хирургов является определение границ некротической и здоровой кости. На рентгенологических снимках поврежденные участки кости часто менее видны по сравнению с клинической картиной, поэтому хирурги используют метод оценки жизнеспособности кости по кровотечению, что не является надежным методом точной оценки состояния кости, поскольку некротические участки могут остаться или может быть удалено слишком много кости. Успех лечения зависит от опыта хирурга [23].

Костная резекция с помощью флуоресцентного контроля была введена как вспомогательный метод в хирургической терапии БОНЧ для определения объема хирургической санации [6]. Хирургия с флуоресцентным контролем является перспективным и надежным методом, который помогает выявить некротические области при санации или хирургической резекции и приводит к большему сохранению кости. Источниками аутофлуоресценции являются специфические аминокислоты молекул коллагена, которые показывают аутофлуоресценцию при облучении ультрафиолетовым или синим светом. Здоровая кость демонстрирует очень сильную аутофлуоресценцию. Некротическая кость характеризуется снижением аутофлуоресценции и выглядит гораздо темнее по сравнению с окружающими участками [23].

Новый метод лечения сочетает флуоресцентно-направленную абляцию лазером Er:YAG с биостимуляцией лазером Nd:YAG/диодным лазером при остеонекрозе челюсти, связанном с бисфосфонатами. Лазерная абляция и биостимуляция часто применяются в комплексе при лечении БОНЧ и показывают многообещающие результаты по сравнению с традиционной хирургией [13].

2.5. Профилактика

Как упоминалось ранее, частота возникновения БОНЧ связана с множеством факторов риска, но авторы сообщают о 14,1–60% так называемых спонтанных случаев. Это может быть связано с трудностями в выявлении провоцирующего фактора у некоторых пациентов, поэтому предполагается их спонтанный характер. BRONJ чаще встречается у пациентов с раком молочной железы и множественной миеломой, чем у пациентов с раком предстательной железы, легких, почечноклеточной карциномой и другими злокачественными опухолями [6].

Некоторые исследователи утверждают, что частота возникновения BRONJ зависит от накопленной дозы препарата, продолжительности лечения и типа используемого БФП. Поэтому была выражена положительная корреляция между более высокими дозами, более длительной продолжительностью лечения, БФ, содержащими азот, и частотой возникновения BRONJ. БФ, содержащие азот, такие как памидронат и золедронат, чаще приводят к BRONJ. Золедронат, за которым следует памидронат, являются наиболее опасными препаратами. Золедронат в 10–100 раз сильнее памидроната. Риск

кумулятивной дозы для развития БОНЧ значительно выше при золедронате, чем при памидронате или комбинации памидроната с золедронатом, поскольку золедронат имеет более сильный антиостеокластический и ингибирующий эффект на костный обмен по сравнению с памидронатом [24].

В литературе сообщается, что частота возникновения БОНЧ связана с длительным применением БФ, и риск, по-видимому, выше после 3 лет лечения при наличии клинических факторов риска. Совет по научным вопросам рекомендует, чтобы пациенты, получающие более низкие кумулятивные дозы бисфосфонатов в течение 2 лет или менее, могли продолжить антирезорбтивную терапию, если требуется инвазивная стоматологическая хирургия, удаление зуба или имплантация. Текущие данные свидетельствуют о том, что вероятность BRONJ значительно выше при парентеральных БФ, чем при пероральных БФ [6, 25].

Если операция не является неотложной, прием бисфосфонатов следует прекратить за несколько месяцев до операции и возобновить после периода восстановления, однако прекращение приема препарата может негативно сказаться на результатах лечения остеопороза. Исполнительное резюме Совета по научным вопросам Американской стоматологической ассоциации рекомендует, что несмотря на длительное применение антирезорбтивных препаратов, если у пациента есть активная стоматологическая проблема или заболевание пародонта, они должны быть вылечены независимо от риска развития БОНЧ поскольку риски и последствия этих нелеченных заболеваний увеличивают вероятность развития БОНЧ. Несмотря на необходимость дальнейших исследований, установка имплантатов не противопоказана у пациентов, принимающих антирезорбтивные препараты. Однако, если требуются другие хирургические методы, такие как удаление зуба, стоматолог должен использовать консервативный хирургический метод с первичным закрытием ткани в сочетании с полосканием рта хлоргексидином и антибиотиками [26].

Существуют статьи, рассматривающие антибиотикопрофилактику и использование полоскания хлоргексидином до и после удаления зуба как эффективные меры для снижения риска остеонекроза челюстей. Однако руководство Шотландской программы клинической стоматологической эффективности (SDCEP) не рекомендует антибиотикопрофилактику или антисептическую профилактику, так как, по их мнению, профилактика не снижает риск развития БОНЧ [27, 28].

3. Обсуждение

Сравнить результаты различных терапий BRONJ затруднительно. На сегодняшний день лишь немногие исследования сравнивали результаты медикаментозного и хирургического лечения в контролируемых клинических условиях. Ключевые факторы успешного лечения еще не определены четко. Лечение Бисфосфонатного некроза челюстей остается спорным, и для этого заболевания нет однозначного стандарта лечения.

4. Заключение

В данной статье мы исследовали механизм действия бисфосфонатов и их связь с некрозом челюстной кости. Мы обсудили новые методы лечения и рассмотрели методы профилактики остеонекроза. Следовательно, чтобы избежать новых случаев БОНЧ, важно, чтобы все челюстно-лицевые хирурги были полностью осведомлены о этиопатологических аспектах данного клинического состояния и о тех препаратах, которые считаются опасными.

Список литературы :

1. A.W. Eckert, P. Maurer, L. Meyer, M.S. Kriwalsky, R. Rohrberg, D. Schneider, U. Bilkenroth, J. , Bisphosphonate-related jaw necrosis – Severe complication in Maxillofacial surgery, Schubert. 2006.
2. Aesha , Shahela Tanveer' and Sreeja, Bisphosphonates-Osteonecrosis of Jaw Review. 2024.
3. Qianxin Du, Qizhang Wang, Yuhao Wang, Chengzhi Zhao, Jian Pan, Betaadrenergic receptor antagonist propranolol prevents bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw by promoting osteogenesis, State Key Laboratory of Oral Diseases & National Clinical Research Center for Oral Diseases. 2004.
4. Maxphilipp Lentzen, Johannes Buller, Maximilian Riekert, Andrea Grandoch, Matthias Kreppel, Joachim E. Zöller, Matthias Zirk ,Bisphosphonate application and volumetric effects on MRONJ lesions. 2021.
5. Sahand Samieirad, Ali Labafchi, Management of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw Using Platelet-Rich Fibrin: A Case Report and Literature Review. 2020.
6. R. Fliefel, M. Troitzsch, J. Kühnisch, M. Ehrenfeld, S. Otto, Treatment strategies and outcomes of bisphosphonaterelated osteonecrosis of the jaw (BRONJ) with characterization of patients: a systematic review. 2015.
7. Louis Z.G. Touyz, Bisphosphonate osteo-necrosis of the jaws [BONJ], from defective function of oral epithelial intercellular junctions. 2015.

8. Hiroko Okawa, Takeru Kondo, Akishige Hokugo, Philip Cherian, Jesus J Campagna, Nicholas A Lentini, Eric C Sung, Samantha Chiang, Vi-Ling Lin, Frank H Ebetino, Varghese John, Shuting Sun, Charles E McKenna, and Ichiro Nishimura, Mechanism of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) revealed by targeted removal of legacy bisphosphonate from jawbone using competing inert hydroxymethylene diphosphonate. 2022.
9. Neha Gupta, Bisphosphonate Related Jaw Osteonecrosis. Mohit Gupta. 2023.
10. Paola Vescovi, Maddalena Manfredi, Elisabetta Merigo, Marco Meleti, Carlo Fornaini, Jean-Paul Rocca, Samir Nammour, Surgical approach with Er: YAG laser on osteonecrosis of the jaws (ONJ) in patients under bisphosphonate therapy (BPT). 2010
11. Madhumati Singh and Giriraj Sandeep Gonegandla, Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaws (BIONJ). 2020.
12. Kavitha Ganesan, Amandeep Goyal; Douglas Roane, Bisphosphonate. 2023.
13. Gianluca Porcaro, DMD, DDS, Ernesto Amosso, DMD, Rita Scarpella, DMD, and Fabrizio Carini, MD, Doxycycline fluorescence-guided Er:YAG laser ablation combined with Nd:YAG/diode laser biostimulation for treating bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. 2015.
14. Shinsuke Amamoto, Daigo Yoshiga, Shirou Tabe, Shoichiro Kokabu, Wataru Fujii, Hisako Hikiji, Kazuhiro Tominaga, Izumi Yoshioka, Zoledronate and lipopolysaccharide suppress osteoblast differentiation through downregulating phosphorylation of Smad in pre-osteoblastic MC3T3-E1 cells, 2022. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology.
15. Steller D, Herbst N, Pries R, Juhl D, Hakim SG. Positive impact of Platelet-rich plasma and Platelet-rich fibrin on viability, migration and proliferation of osteoblasts and fibroblasts treated with zoledronic acid. Sci Rep 2019; 9(1):8310.
16. Del Fabbro M, Gallesio G, Mozzati M. Autologous platelet concentrates for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw treatment and prevention. A systematic review of the literature. Eur J Cancer 2015; 51(1):62-74.
17. Tsai LL, Huang YF, Chang YC. Treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw with platelet-rich fibrin. J Formos Med Assoc 2016; 115(7):5856.
18. A.C. Rodriguez, C.E.X.S.R. Silva, D.M. Costa, M. Martins, V. Oliveira, R.M.S. Neto, R.W. Teixeira, N.P. Aguiar, M.C. Chavantes, Low level laser therapy as coadjuvant in bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws: a pilot study. 2016.
19. Shruti Tandon, Arundeeep Kaur Lamba, Farrukh Faraz, Kamal Aggarwal, Kanika Chowdhri, A case report of bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw treated by photodynamic therapy. 2019.
20. C.A. Salcedo Gil, J.I. Iriarte Ortabe, M.J. Pastor Fortea, V. Lasa Menendez, J.M. Batle Vidal, Hyperbaric oxygen as an adjunctive therapy in the treatment of bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws. 2013.
21. John J. Freiburger, Rebecca Padilla-Burgos, Thomas McGraw, Hagir B. Suliman, Kevin H. Kraft, Bryant W. Stolp, Richard E. Moon, Claude A. Piantadosi. What Is the Role of Hyperbaric Oxygen in the Management of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: A Randomized Controlled Trial of Hyperbaric Oxygen as an Adjunct to Surgery and Antibiotics. 2012.
22. Qiuzheng Du, Na Li, Ziwei Jing, Lianping Xue, Haojie Fu, Jiyun Liu, Qingquan Jia, Zhi Sun, Wei He, Xiaojian Zhang, A multifunctional composite hydrogel promotes treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws, 2023.
23. Sven Otto, Eva Maria Schnodt, Selgai Haidari, Teresa Franziska Brunner, Suad Aljohani, Mohamed Mosleh, Oliver Ristow, Matthias Troeltzsch, Christoph Pautke, Michael Ehrenfeld and Riham Fliefel, Autofluorescence-guided surgery for the treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): a retrospective single-center study. 2021.
24. Eguia A, Bagan-Debon L, Cardona F. Review and update on drugs related to the development of osteonecrosis of the jaw. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2020;25(1):e71-e83. doi:10.4317/medoral.23191.
25. Abtahi J, Agholme F, Aspenberg P: Prevention of osteonecrosis of the jaw by mucoperiosteal coverage in a rat model. Int J Oral Maxillofac Surg 42: 632e636, 2013
26. Bodem JP, Kargus S, Eckstein S, Saure D, Engel M, Hoffmann J, et al: Incidence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in high-risk patients undergoing surgical tooth extraction. J Craniomaxillofac Surg 43: 510e514, 2015.
27. Flavia aparecida cariolatto, dds, julia carelli, dds, tais de campos moreira, phd, ricardo pietrobon, phd, clarissa rodrigues, phd, and ana paula bonilauri ferreira, dds, phd, recommendations for the prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a systematic review. 2017.
28. Giuseppina Campisi, Rodolfo Mauceri, Francesco Bertoldo, Giordana Bettini, Matteo Biasotto, Giuseppe Colella Santarelli, Paolo Vescovi, Claudio Marchetti and Alberto Bedogni, Medication-Related Osteonecrosis of Jaws (MRONJ) Prevention and Diagnosis. 2020.
29. Mohamad Alrefai, Ahmad Daboul, Boris Fleischhacker, Constantin Landes, Piezoelectric versus conventional techniques for orthognathic surgery: Systematic review and meta-analysis, 2022.