

İlaçlarla İlişkili Çene Osteonekrozunun Yönetiminde İnvaziv Olmayan Tedavilerin Etkinliğinin Değerlendirilmesi

İlkay Bedia Karadavut

Bolu İzzet Baysal Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı,

Orcid:0009-0003-0570-9721, ilkaybedia.karadavut@ibu.edu.tr

Özet

Bu derleme çalışması, ilaçlarla ilişkili çene osteonekrozu (MRONJ) teşhis kriterleri ve invaziv olmayan tedavi yöntemlerini ele almaktadır. MRONJ, özellikle bifosfonatlar, denosumab ve anti-anjiyogenik ajanlar gibi ilaçların uzun süreli kullanımıyla ilişkilendirilen ciddi bir komplikasyondur. Çalışmada, MRONJ'nin patogenezi, risk faktörleri ve klinik evrelemesi detaylı olarak incelenmiştir. Ayrıca, erken teşhisin önemi vurgulanarak, cerrahi müdahale gerektirmeyen tedavi yaklaşımları üzerinde durulmuştur. Bu bağlamda, antibiyotik tedavisi, ozon tedavisi, düşük seviyeli lazer tedavisi (LLLT), hiperbarik oksijen tedavisi ve PRF (platelet-rich fibrin) gibi rejeneratif yöntemlerin etkinliği değerlendirilmiştir. Derleme, invaziv olmayan tedavi stratejilerinin hastaların yaşam kalitesini artırabileceğini ve cerrahiye alternatif olarak değerlendirilebileceğini ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: MRONJ, çene osteonekrozu, teşhis, invaziv olmayan tedavi, rejeneratif tıp.

Evaluation of the Efficacy of Noninvasive Therapies in the Management of Drug-Associated Jaw Osteonecrosis

Abstract

This review study examines the diagnostic criteria and non-invasive treatment methods for medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). MRONJ is a severe complication associated with the long-term use of drugs such as bisphosphonates, denosumab, and anti-angiogenic agents. The study provides a detailed analysis of the pathogenesis, risk factors, and clinical staging of MRONJ. Additionally, it highlights the importance of early diagnosis and focuses on treatment approaches that do not require surgical intervention. In this context, the effectiveness of antibiotic therapy, ozone therapy, low-level laser therapy (LLLT), hyperbaric oxygen therapy, and platelet-rich fibrin (PRF) as regenerative methods is evaluated. This review suggests that non-invasive treatment strategies can improve patients' quality of life and be considered as an alternative to surgical approaches.

Keywords: MRONJ, jaw osteonecrosis, diagnosis, non-invasive treatment, regenerative medicine

1.Giriş

İlaçla ilişkili çene osteonekrozu (MRONJ), radyasyon tedavisi görmemiş veya çene bölgelerinde metastatik hastalık öyküsü bulunmayan hastalarda, antiresorptif veya antianjiyojenik ajanlarla mevcut veya önceki tedavi öyküsü olan, sekiz haftadan uzun süre devam eden, açık kemik veya herhangi bir fistül yoluyla prob ile tespit edilebilen nekrotik kemik ile tanımlanan ciddi bir olumsuz durumdur. Çenede ilaçla ilişkili osteonekrozun (MRONJ) kesin etiyolojisi hala tam olarak anlaşılamamıştır. Patogenezi üzerine kapsamlı araştırmalar yürütülmüştür ve öne çıkan hipotezlerden biri osteoklast aktivitesinin inhibisyonunun kemik remodelasyon süreçlerini bozarak kemik iskemisi ile sonuçlandığını ileri sürmektedir (Inchingolo ve ark.,2023). MRONJ diş çekimi gibi travmatik cerrahi işlemlerden, derin çürük sebebiyle gelişen enfeksiyondan, diş eti iltihabından veya uyumsuz diş protezinden kaynaklı olabilir. Ağrı, dişeti büyümesi, parestezi, süpürasyon, lamina dura kalınlaşması, dişlerde mobilite, radyografide sekestr ve osteosklerotik alanlar, patolojik kırıklar ve nekrotik kemik açığa çıkması MRONJ belirtileri arasında sayılabilir (Wei ve ark.,2025). Bu derlemenin amacı MRONJ tanısı ve tedavisinin önemini vurgulamak ve yeni tedavi seçenekleri hakkında bilgi sahibi olmaktır.

2. Mronj'a Neden Olan İlaçlar

Marx 2003 yılında ilk MRONJ vakalarını anlatan bir makale yayınladı(Eguia A ve ark.,2020). İlk zamanlarda sadece bifosfonatların bu olumsuz duruma sebep olduğu düşünülmekteydi ve bu yüzden BRONJ olarak adlandırılmaktaydı. Ancak 2014 yılında BRONJ terimi, bifosfonatlar dışında birçok ilacın da bu duruma neden olabileceğinden dolayı Amerikan Oral ve Maksillofasiyal Cerrahlar Birliği'nin(AAOMS) önerisiye MRONJ şeklinde değiştirilmiştir (Wei ve ark.,2025). Bu ilaç gruplarına tirozin kinaz inhibitörleri (Sunitinib), sklerostin inhibitörleri (romosumab), anjiyogenez inhibitörleri (Bevacizumab), mTOR inhibitörleri (Everolimus), Radyum 223 gibi radyofarmösotikler, östrojen inhibitörleri (Raloksifen), metotreksat ve kortikosteroidler örnek olarak verilebilir (Issam S. Hamadeh ve ark.,2015; Yukishima ve ark.,2025). Klinik uygulamada genellikle bifosfonatlar ve densaumab ön plana çıkmaktadır.

2.1. Bifosfonatlar

Bifosfonatlar kemik rezorpsiyonunu engelleyen, böylece kemik yoğunluğunu artıran ve kırık riskini azaltan farmakolojik ajanlardır (Drake ve ark.,2008;Mikosińska ve ark.,2025). Prostat, meme, akciğer kanseri, multipl miyelom gibi çeşitli tümörlerde, metastazlar, osteoporoz, paget hastalığı, osteogenezis imperfekta, malignite hiperkalsemisi, fibröz displazi dahil olmak üzere metabolik kemik hastalıklarının tedavisinde kullanılan antirezorptif ajanlardır (Veeraballi ve ark.,2025). Bu ilaçlar esas olarak osteoklast hücrelerinde farnesil

difosfat sentaz enzimini inhibe ederek GTPaz sinyal proteinlerinin prenilasyonunu önler ve osteoklast apoptozuna neden olur (Rogers ve ark.,1999; Rogers ve ark.,2000; Roelofs ve ark.,2006).

Apopitoz sonucu hücre içinden çıkan bifosfonatlar kemik matriksine entegre olur ve uzun yıllar boyu burada kalarak kemik rezorpsiyonunu önler (Inchingolo ve ark.,2023). Bu bifosfonatların kümülatif etkisidir. Bifosfonatlar azot içeren ve azot içermeyen olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Azot içeren bifosfonatlar az önce anlatılan mekanizma ile etki göstermektedir (Rogers ve ark., 2000; Roelofs ve ark.,2006). Kimyasal yapılarında azot bulunmayan bifosfonatlar, ya direkt olarak osteoklast hücrelerinde sitotoksik metabolit oluşturarak ya da indirekt olarak tirozin fosfataz inhibisyonu ile etkilerini gösterirler (Rogers ve ark.,2000; Mikosińska ve ark.,2025).

Bifosfonatların hepsi iki fosfat zincirine bağlanmış C atomundan ve bu C atomuna bağlı R1 ve R2 yan zincirlerinden oluşurlar (Reszka ve ark.,2003; Wei ve ark.,2025). R1 yan zinciri ilacın hidroksiapatite olan afinitesinden sorumluyken R2 yan zinciri ilacın potensinden sorumludur (Wei ve ark.,2025).

2.2.Denasumab

Son yıllarda özellikle osteoporoz hastalarının kullandığı insan monoklonal antikorudur. RANKL yolu üzerinden osteoklastların oluşumunu ve aktivasyonunu inhibe eder. RANKL yolağı fizyolojik olarak osteoklast oluşumu ve aktivasyonunu sağlar. Osteoblast üzerindeki RANK reseptörü osteoklast üzerindeki RANK ligandına bağlanarak rezorpsiyonu sitümile eder (Narayanan ve ark.,2013). Denasumab RANKL (Nükleer faktör kappa-B ligandı) inhibisyonu yaparak kemik rezorpsiyonunu azaltır (Baron ve ark.,2011; Narayanan ve ark.,2013; Ferrari ve ark.,2023). Kemik remodelasyon mekanizmasını bozduğu ve potensi yüksek olduğu için MRONJ oluşumuna neden olabilen ajanlar arasındadır.

3.Mronj'a Neden Olan Risk Faktörleri

Yukarıda bahsedilen ilaç gruplarını kullanan bireyler MRONJ için riskli gruba dahil edilirler. Ancak sadece bu ilaçların kullanımı MRONJ oluşumuna yol açmayabilir. Bu durumu tetikleyen veya şiddetlendiren lokal ve sistemik faktörler vardır.

3.1.İlaçlarla İlgili Risk Faktörleri

MRONJ oluşumunda; kullanılan ilacın potensi, uygulanma yolu, toplam tedavi süresi ve dozu önem arz ediyor. Bifosfonat grubundaki zoledronik asit en yüksek potense sahipken ikinci sırada aledronik asit ve üçüncü sırada ibandronik asit yer alır. Bir RANKL inhibitörü olan Denasumab'ın potensi yaklaşık olarak zoledronik asit kadardır. Ancak bifosfonatlar kemik matriksine bağlanıp uzun yıllar kemikte kalırken Denasumab kemiğe bağlanmaz. Kanda 26 günlük bir yarı ömrü vardır(Inchingolo ve ark.,2023). Ancak potensi yüksek olduğu için MRONJ'a neden olabilmektedir. Bu yüzden denasumab etkisi yaklaşık 2-3 ay ilaç tatilinden sonra reversible olabilmektedir. Bifosfonatların yarı ömrü ise yaklaşık olarak 11,2 yıldır

(Inchingolo ve ark.,2023). Bu da kemiğin mineralize matriksine yüksek afinitesi olduğunu gösteriyor.

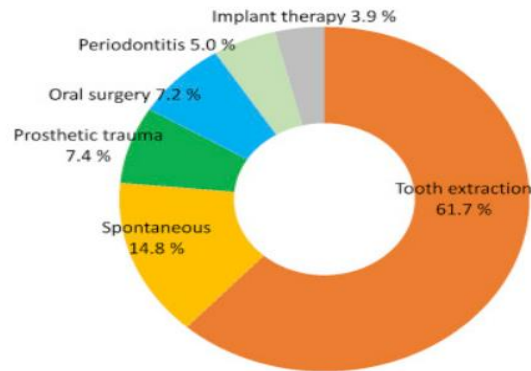
3.2.Sistemik risk faktörleri

65 üzeri hastalar ve kadın hastalarda ONJ geliştirme riski daha yüksektir (Jadu ve ark.,2019). Primer hastalık (katı tümörler, multipl miyelom, osteoporoz, paget hastalığı vb.) MRONJ gelişimi açısından önemlidir (Hoff ve ark.,2008). ONJ çoğunlukla meme kanseri, multipl miyelom ve prostat kanserinde görülür. (Abu-Id ve ark.,2008) Hemogloblin ve serum kalsiyum düzeylerinin düşük olduğu bireylerde, diyabet ve son yıllarda yapılan çalışmalara göre obezitenin de ONJ için olası risk faktörleri olduğu bilinmektedir. (Ardine ve ark.,2006; Khamaisi ve ark.,2007; Wessel ve ark.,2008) Ayrıca hipertansiyon, hiperlipidemi, romatoid artrit gibi hastalıkların bifosfonat alan bireylerde sekonder hastalık olarak görülmesi ONJ geliştirme riskine katkıda bulunabilir. (Hess ve ar.,2008) Bunlara ek olarak yaşam tarzı da (sigara ve alkol tüketimi gibi) önemli bir risk faktörüdür. (Hess ve ar.,2008)

3.3.Lokal risk faktörleri

Oral hijyen eksikliği, uyumsuz protezler, torus veya eksositoz gibi sürkeli travmaya neden olabilecek anatomik oluşumlar, diş çekimi ve diğer invaziv cerrahi işlemler, periimplantitis, pulpal ve periodontal hastalık gibi daha önceden var olan oral inflamatuvar rahatsızlıklar lokal olarak MRONJ’u tetikleyen veya şiddetini artıran faktörlerdendir. McGowan vd. 4106 MRONJ vakası arasında diş çekiminin en yaygın risk faktörü (%45) olduğunu, bunu periodontal hastalığın izlediğini bildirmiştir. (McGowan ve ark.,2018). MRONJ hem maksillada hem mandibulada görülebilir (%4,5). Ancak mandibula kan akımı maksilladan daha zayıf olduğu için vakalar daha çok mandibula (%73) ve özellikle posterior bölgede maksilladan (%22,5) daha fazla görülmektedir. (Saad vd.,2012) (Saad ve ark.,2012)

Jeong ve ark. (2017) de maksilla ve mandibulada diş çekimi sonrası MRONJ gelişimini değerlendirmişler ve mandibulada MRONJ gelişen hasta sayısı maksillada gelişen hasta sayısından belirgin miktarda fazla bulmuşlardır(Jeong ve ark.,2017). Tüm bunların yanında çekilen diş ve dişin kök sayısı ile MRONJ gelişimi arasında pozitif korelasyon gözlenmiştir. (Gracea ve ark.,2025)



Şekil 1. MRONJ oluşumuna neden olan işlemlerin prevalansı (Kuroshima ve ark., 2019)

4.Mronj Tanısı

MRONJ tanısı rutin klinik muayeneler, panoramik röntgenler, MRG ve BT taramaları ile konabilir. (Assaf ve ark.,2015; Baba ve ark.,2018). Amerikan Oral ve Maksillofasiyal Cerrahlar Birliği (AAOMS) tarafından 2014 yılında yapılan güncellemeye göre, MRONJ tanısı koyabilmemiz için aşağıdaki özelliklerin bulunması gerekmektedir: (Otto ve ark.,2018; Ramaglia ve ark.,2018)

- Bifosfonatlar veya denosumab veya anti-anjiyojenik ajanlarla ile mevcut veya önceki tedavi;
- En az bir intraoral veya ekstraoral fistül bulunması ve 8 haftadan uzun süredir devam eden açığa çıkmış çene kemiği veya kemik alanı;
- Çeneye radyasyon tedavisi öyküsü veya çenede belirgin metastatik hastalık öyküsü olmaması

5.Mronj Evreleme

Amerikan Oral ve Maksillofacial Cerrahlar Birliği (AAOMS) tarafından 2014 yılında yapılan güncellemeye göre 4 MRONJ evresi tanımlanmıştır. (Tsolov ve ark.,2020)

5.1.Evre 0

Bu hastalarda nekrotik kemiğe dair klinik kanıt yoktur ancak nonspesifik semptomlar veya klinik ve radyografik bulgular görülür. (Marcianò ve ark.,2020) Odontojenik bir nedene bağlı olmayan odontalji, temporomandibular ekleme ve maksiller sinüse yayılabilen donuk çene ağrısı, değişmiş nörosensoriyel fonksiyon görülür. (Otto ve ark.,2018)

5.1.1.Klinik Semptomlar

Kronik periodontal hastalıkla açıklanamayan diş gevşemesi, çürük, travma veya restorasyonların neden olduğu pulpa nekrozu ile ilişkili olmayan periapikal veya periodontal fistül. (Ruggiero ve ark.,2015; Tsolov ve ark.,2020)

5.1.2.Radyografik Bulgular

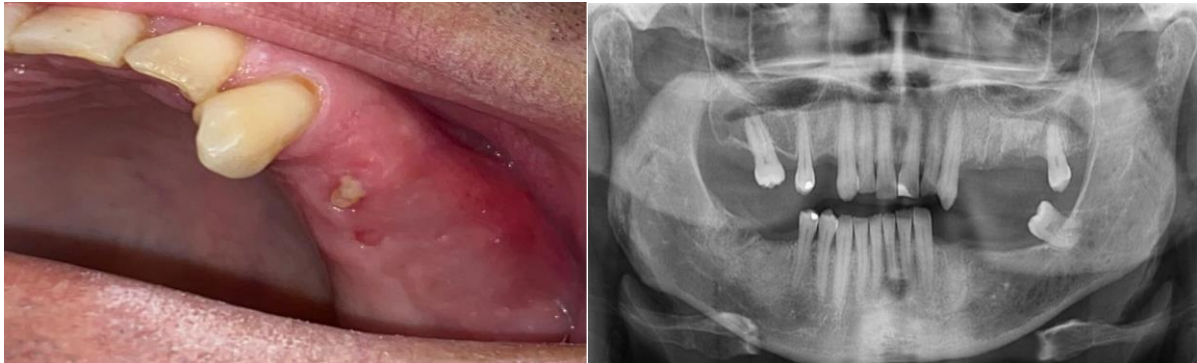
Kronik periodontal hastalıkla ilgili olmayan alveolar kemik kaybı veya rezorpsiyonu, trabekülasyonda değişiklikler, çekim soketinde yeni kemik oluşmaması alveolar kemiği veya çevresindeki baziler kemiği içeren osteoskleroz bölgeleri, periodontal ligamentin kalınlaşması veya belirsizleşmesi (lamina dura kalınlaşması, skleroz ve azalmış periodontal ligament boşluğu) gibi bulgular izlenebilir. (Ramaglia ve ark.,2018; Otto ve ark.,2018). Evre 0'a ait görsel Şekil 2'de gösterilmektedir.



Şekil 2: Sağ maksiller posterior bölgede nonspesifik semptomlarla gelen, intraoral hiçbir bulgu vermeyen hastanın panoramik filminde bölgede diş çekimi sonucu kemik oluşmadığı ve trabekülasyon bozukluğu görülmektedir. (On, S. W.ve ark.,2021)

5.2. Evre 1

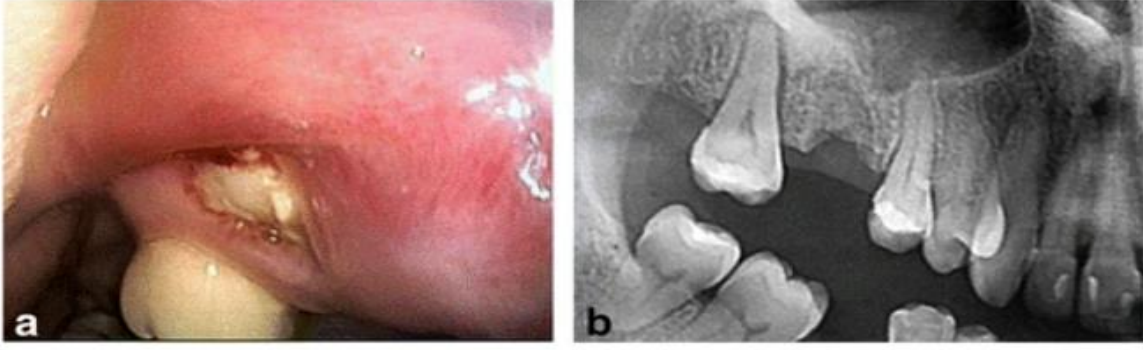
Genellikle asemptomatik olan ve enfeksiyon kanıtı olmayan hastalarda açığa çıkmış nekrotik kemik (<2cm) veya kemiğe ulaşan bir fistül olarak tanımlanır. (Ramaglia ve ark.,2018; Inchingolo ve ark.,2023; Wei ve ark.,2025) Bu hastalar ayrıca, evre 0 için belirtilen ve alveolar kemik bölgesinde lokalize olan radyografik bulgularla da görülebirlirler. (Ruggiero ve ark.,2015; Ramaglia ved ark.,2018). Evre 1'e ait görsel Şekil 3'de gösterilmektedir



Şekil 3. Evre 1 MRONJ tanısı konan asemptomatik bir hastada sol posterior bölgede açığa çıkan nekrotik kemik ile 25 numaralı diş bölgesinde sekestr oluşumunun radyografik kanıtı (Magalhães ve ark.,2023)

5.3. Evre 2

Ekspoze nekrotik kemik (2-4 cm) veya enfeksiyon kanıtı olan kemiğe ulaşan bir fistül olarak tanımlanır. Bu hastalar semptomatiktir. (Otto ve ark.,2018) Ağrı şikâyeti vardır. Ancak bu ağrı genellikle NSAİ ilaçlarla geçmektedir. Ayrıca evre 0 için belirtilen radyografik bulgularla da gelebilirler ve bunlar alveolar kemik bölgesine lokalizedir. (Ruggiero ve ark.,2015). Evre 2'ye ait görsel Şekil 4'de verilmektedir.



Şekil 4. Evre 2 MRONJ tanısı konan ağrısı ve enfeksiyona dair klinik bulguları olan hastada, sağ posterior maksiller bölgede ekspoze kemik ile Maksiller osteonekrozun OPT radyografik kanıtı (Ramaglia ve ark.,2018).

5.4. Evre 3

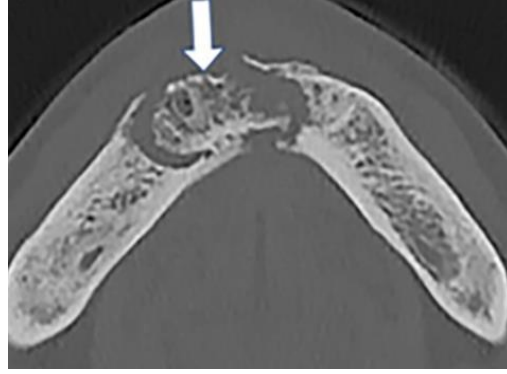
Alveolar kemik bölgesinin ötesine uzanan açığa çıkmış nekrotik kemik (>4cm) (yani, mandibulada alt sınır ve ramus, maksiller sinüs ve maksillada zigoma), patolojik kırık, ekstraoral fistül, oral antral veya oral nazal iletişim, mandibulanın alt sınırına veya sinüs tabanına uzanan osteoliz görülür. (Tsolov ve ark.,2020; Marcianò ve ark.,2020) Belirgin ağrı vardır ve bu ağrı genellikle NSAİ ilaçlar ile giderilemez. (Wei ve ark.,2025). Evre 3'e ait görseller Şekil 5,6 ve 7'de gösterilmektedir.



Şekil 5: Evre 3 MRONJ tanısı konan hastada ekstraoral fistül yolu (Bedogni ve ark.,2024)



Şekil 6. 43 numaralı diş bölgesinde intraoral pü akışı izlenmektedir (Bedogni ve ark.,2024)



Şekil 7. Aksiyel BT taramasında izlenen osteoliz alanları (Bedogni ve ark.,2024)

6.Evrelere Göre Tedavi Yöntemleri

AAOMS tarafından bildirilen eski pozisyon belgesine göre, MRONJ için tedavi stratejilerinin ağrıyı ortadan kaldırması, enfeksiyonu kontrol altına alması ve kemik nekrozunun ilerlemesini veya oluşumunu önlemesi gerekir. (Yamada ve ark.,2019) Antibakteriyel ağız gargaraları, antibiyotiklerin sistemik uygulanması gibi konservatif tedaviler evre 0 ve evre 1 de ilk tedavi seçeneğidir. (Bermúdez-Bejarano ve ark.,2017) Evre II’de ise yüzeysel debridman gibi konservatif tedaviler önerilmiştir. Nekrotik kemiğin radikal olarak çıkarılması, evre III vakalar gibi ciddi vakalarla sınırlıdır. (Ruggiero ve ark.,2009). Amerikan Oral ve Maksillofasiyal Cerrahlar Birliği'nin (AAOMS) 2014 Güncellemesi Çizelge 1’de gösterilmektedir.

Çizelge 1. Amerikan Oral ve Maksillofasiyal Cerrahlar Birliği'nin (AAOMS) 2014 Güncellemesi (Ruggiero ve ark.,2009)

MRONJ EVRESİ	TEDAVİ YÖNTEMLERİ
EVRE 0	Hasta eğitimi Ağrı kontrolünün sağlanması Sistemik bulgu varlığında antibiyotik kullanımı
EVRE 1	Hasta eğitimi Antibakteriyel ağız gargarası Antibiyotik kullanımı Ağrı kontrolünün sağlanması Nekrotik kemiğin kaldırılması Bifosfonat tedavisinin devamının değerlendirilmesi

EVRE 2	Hasta eğitimi Minimal invaziv cerrahi işlemler (sekestrektomi,debridman) Antibiyotik kullanımı Antibakteriyel ağız gargaraları Ağrı kontrolünün sağlanması
EVRE 3	Hasta eğitimi Minimal invaziv cerrahi işlemler (sekestrektomi, debridman) Antibiyotik kullanımı Antibakteriyel ağız gargaraları Ağrı kontrolünün sağlanması Cerrahi rezeksiyon

7.İnvaziv Olmayan Tedavi Yöntemleri

MRONJ un invaziv cerrahi müdahaleler ve invaziv olmayan konservatif müdahaleler olmak üzere iki tip tedavi yöntemi vardır. Bu bölümde konservatif tedavi yöntemleri üzerinde durulacaktır.

Cerrahi tedavi yaklaşımının dezavantajları nedeniyle, MRONJ için invaziv olmayan tedavi stratejilerine olan ilgi artmaktadır. (Otto ve ark.,2018) Konservatif tedavini etkisi primer hastalığa, skestrum ayrılması olmasına ve kullanılan ilaca göre değişkenlik göstermektedir. (Słowik ve ark.,2025) Primer hastalığı osteoporoz olan bireylerde primer hastalığı malign tümör olan bireylere göre daha iyi bir iyileşme gözlenmiştir. (Słowik ve ark.,2025) Ayrıca sekonder hastalığı olmayan ve ek ilaç kullanımı olmayan bireylerde konservatif tedavilerin daha etkili olduğu görülmüştür. (Kaibuchi ve ark.,2021) İnvaziv olmayan yöntemler arasında antibiyotik ve ağız gargarası, NSAİ, PRP ve PRF uygulamaları, VEGF ve Hiyalüronik Asit uygulanması, Düşük Yoğunluklu Lazer uygulanması, Hiperbarik Oksijen Tedavisi, Teriparatid, Pentoksifilin ve Tokoferol yer almaktadır. (AlRowis ve ark.,2022)

7.1. Antibiyotik ve Ağız Gargaraları

Konservatif tedavideki amacımız hasta semptomlarını hafifletmek ve klinik bulguları stabilize etmektir. MRONJ ilk evreleri için konservatif tedavi yöntemleri düşünülmelidir. İleri evrelerde veya tedaviye dirençli vakalarda cerrahi tedaviler düşünülmelidir. Enfeksiyon belirtisi olan MRONJ hastalarında antibiyotik kullanımı faydalı olacaktır. Hangi antibiyotiğin kullanılacağına gram negatif bakteri baskınlığı dikkate alınarak ve kültür rehberliğinde karar verilmelidir. (Ewald ve ark.,2021) İlk tercih olarak 7 ila 14 günlük penisilin ve metranidazol kombinasyonları kullanılır. (Inchingolo ve ark.,2023) Penisiline duyarlılığı olan bireylerde eritromisin, klindamisin, moksifloksasin ve siprofloksasin gibi alternatifler düşünülebilir. (Inchingolo ve ark.,2023) Oral kavite dezenfeksiyonu için klorheksidin gargaraları (örneğin,

%0,12 alkolsüz solüsyon ve %0,2 alkollü solüsyon) kullanılmalıdır. (Lončar Brzak ve ark.,2023) Ancak bakteriyel direnç gelişmemesi için günde 2 kereden fazla ve ayda 1 haftadan daha fazla kullanılmamalıdır. (Inchingolo ve ark.,2023)

7.2. Otolog Trombosit Konsantreleri (APC)

APC'ler rejeneratif özelliklerinden dolayı lökosit-trombositten zengin fibrin (L-PRF) ve gelişmiş trombositten zengin fibrin (A-PRF) formunda günümüzde sıkça kullanılmaya başlanmıştır. (Caruana ve ark.,2019) Trombositlerin alfa granüllerinde bulunan fibrinler sayesinde esnek fibrin ağına sahip bu otolog ürünler osteojenik ve anjiyojenik etkileri sayesinde rejeneratif özellik gösterirler. (Saluja ve ark.,2011) Ayrıca antimikrobiyal düzeyde hücre göçünü artıracak bir matriks görevi görürler. (Caruana ve ark.,2019)

Giudice ve ark. Evre 3 MRONJ tanısı konan bir hastada konservatif tedavi sonrası cerrahi tedavi ve perioperatif iPRF ve aPRF uygulanmıştır. Postoperatif 2 hafta boyunca antibiyotik ve iPRF uygulamasına devam etmişlerdir. Tedaviden yaklaşık 4 hafta sonra epitelizasyonla beraber tatmin edici yara iyileşmesi gözlemlenmiştir. (Giudice ve ark.,2020)

7.3. Fotobiyomodülasyon (PBM)

Düşük yoğunluklu lazerin tedavi amacıyla kullanılmasıdır. PBM uygulamasında düşük miktarda kırmızı ışık veya yakın kızılötesi ışık (600-1000 nm) kullanılır.(Caccianiga ve ark.,2020) Biyomodülatör etkisi sayesinde hücrel süreçleri iyileştirir ve doku hasarını onarır.(Romeo ve ark.,2010) Işık enerjisi hücreye girdiği anda mitokondride bulunan kromoforlar tarafından sitokrom c oksidazı sitümile ederek ATP üretimini sağlar.(Caccianiga ve ark.,2021) Bahsedilen bu fotofiziksel mekanizma sayesinde ağrı ve iltihabı azaltır.(Sousa ve ark.,2014;Liebert ve ark.,2023; Rani ve ark.,2025) Ayrıca keratinositleri sitümile edici etkisi ile vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve tip 1 kollajen salınımını artırarak anjiyogenezi uyarır ve bölgeye gelen kan akışını artırır.(Basso ve ark.,2013) Böylece nekrotik aladaki yumuşak dokuda iyileşmeyi hızlandırır. (Sousa ve ark.,2014) Düşük seviyeli lazer (LLLT) tedavisiyle fotobiyomodülatör terapi (PBM), ağrı ve iltihap gibi semptomları iyileştirme ve yeni bir kemik matrisinin oluşumunu hızlandırma yeteneği sayesinde MRONJ tanısı konan hastalar için umut verici olmaktadır. (Caccianiga ve ark.,2025) Tek başına kullanılabileceği gibi diğer tedavi yöntemleriyle birlikte de kullanılabilir. (Basso ve ark.,2013; Sousa ve ark.,2014)

7.4. Hyalüronik Asit (HA) ve Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF) Uygulanması

Büyüme faktörlerinin daha uzun süreli ve kontrollü salınımı için bir iskelete ihtiyaç olduğu düşünülerek proanjiyojenik bir büyüme faktörü olan vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), hidrofilik bir glikozaminoglikan olan hyalüronik asit jel ile stabilize edilir. (Laurent ve ark.,1995; Kim ve ark.,2007; Sharma ve ark.,2021) Bu kombinasyon sayesinde MRONJ'un neden olduğu lezyonlarda iyileşme sağlanabilmektedir. (Sharma ve ark.,2021) Ayrıca BMP-2'nin osteojenik ve kondrojenik özelliğinin tek başına kullanımındansa

hiyalüronik asit ve heparin kombinasyonu ile uygulanmasının daha iyi sonuçlara yol açtığı gösterilmiştir. (Kim ve ark.,2007)

7.5. Hiperbarik Oksijen Tedavisi

Son yıllarda popüler olan hiperbarik oksijen tedavisinin esas amacı ortamdaki oksijen miktarını geçici olarak yüksek düzeylere çıkararak hücresel iyileşme mekanizmalarını aktive etmektir. Hiperbarik oksijen tedavisinin anjiyogenezi ve osteogenezi olumlu yönde etkilediği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. (He ve ark.,2025) Ayrıca doku içerisinde reaktif oksijen türevleri üreterek antibakteriyal ve antiinflamatuvar etki gösterir. Diyabet, otoimmün hastalıklar gibi immün sistemi zayıflatan hastalıklara sahip bireylerde, ORN ve MRONJ gelişme riski olan vakalarda, trigeminal nevralji gibi nöropatik ağrılarda ve hasarlı bölgeye uygulanan greft ve flep rejenerasyonunun teşvikinde kullanılabilir. (He ve ark.,2025) Yapılan çalışmalarda HBOT ile eş zamanlı yapılan cerrahiler tek başına yapılan cerrahi işlemlere göre belirgin olarak daha başarılı bulunmuştur. (Geçkil ve ark.,2025)

7.6. Ozon Tedavisi

Ozon büyüme faktörlerinin salınımını artırarak, rejeneratif hücrelerin farklılaşmasını ve proliferasyonunu artırır. Ayrıca oksijenlenmeyi sağlayarak doku beslenmesini artırır. (Pereira-Silva ve ark.2024) Antimikrobiyal ve antioksidan etkisi düşünüldüğünde preoperatif ve/veya postoperatif ozon uygulamasının MRONJ lezyonları üzerinde olumlu etkileri olabilmektedir. (Di Fede ve ark.,2022) Silva ve ark. 40 erkek sıçanla yaptığı çalışma sonucunda diş çekimi sonrası ozon uygulamasının trabeküler kemik miktarında belirgin artışa neden olduğunu göstermişlerdir (Pereira-Silva ve ark.2024) Özalp ve ark. ise yine ratlarla yaptıkları bir çalışmada ozon tedavisinin MRONJ lezyonları üzerinde umut vaat eden bir tedavi olduğunu belirtmişlerdir. (Özalp ve ark.,2024)

7.7. Pentoksifilin-Tokoferol (PENTO)

PENTO (PENToksifilin—TOKoferol), potansiyel olarak MRONJ'u tedavi edebilen ve önleyebilen bir farmakolojik yöntemdir. (McGowan ve ark.,2018) Bir metilksantin türevi olan pentoksifilin esas etkisini eritrositler üzerinde gösterir. (Magalhães ve ark.,2023; Coulthard ve ark.,2025) Eritrositleri daha esnek hale getirir ve vazodilatasyon sağlayarak kan akışını iyileştirir. (Słowik ve ark.,2025; Coulthard ve ark.,2025) Böylece dokuların perfüzyonunu sağlar. Tokoferol (e vitamini) ise reaktif oksijen türlerini temizleme yeteneği sayesinde hücre zarlarının lipid peroksidasyonunu önler. (Coulthard ve ark.,2025)

8. Sonuç

MRONJ, ilaç kullanımına bağlı olarak gelişebilen ve ağız sağlığını ciddi şekilde etkileyebilen bir durumdur. Erken teşhis ve doğru tedavi yöntemleri, hastalığın ilerlemesini önlemek ve yaşam kalitesini artırmak açısından büyük önem taşımaktadır. Bu derlemede, cerrahi müdahale gerektirmeyen invaziv olmayan tedavi yöntemleri ele alınmış ve bu yöntemlerin etkinliği değerlendirilmiştir. Ozon tedavisi, düşük seviyeli lazer tedavisi (LLLT), hiperbarik oksijen tedavisi, antibiyotik tedavisi ve platelet zengin fibrin (PRF) uygulamaları,

MRONJ hastalarında iyileşme sürecini desteklemek için umut verici sonuçlar sunmaktadır. Bu tedavi yöntemleri, cerrahiye alternatif olarak hastaların iyileşmesine yardımcı olabilir ve yaşam kalitesini iyileştirebilir. Ancak, MRONJ'nin tam olarak anlaşılabilmesi ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi için daha fazla klinik araştırma ve uzun dönemli çalışmalara ihtiyaç vardır.

9. Referanslar

Abu-Id, M. H., Warnke, P. H., Gottschalk, J., Springer, I., Wiltfang, J., Yahya, A. C. I. L., ... & Kreusch, T. (2008). "Bis-phossy jaws"—high and low risk factors for bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 36(2), 95-103.

AlRowis, R., Aldawood, A., AlOtaibi, M., Alnasser, E., AlSaif, I., Aljaber, A., & Natto, Z. (2022). Medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): a review of pathophysiology, risk factors, preventive measures and treatment strategies. *The Saudi Dental Journal*, 34(3), 202-210.

Ardine, M., Generali, D., Donadio, M., Bonardi, S., Scoletta, M., Vandone, A. M., ... & Berruti, A. (2006). Could the long-term persistence of low serum calcium levels and high serum parathyroid hormone levels during bisphosphonate treatment predispose metastatic breast cancer patients to undergo osteonecrosis of the jaw?. *Annals of oncology*, 17(8), 1336-1337.

Assaf, A. T., Zrnc, T. A., Remus, C. C., Adam, G., Zustin, J., Heiland, M., ... & Derlin, T. (2015). Intraindividual comparison of preoperative 99mTc-MDP SPECT/CT and intraoperative and histopathological findings in patients with bisphosphonate-or denosumab-related osteonecrosis of the jaw. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 43(8), 1461-1469.

Baba, A., Goto, T. K., Ojiri, H., Takagiwa, M., Hiraga, C., Okamura, M., ... & Nomura, T. (2018). CT imaging features of antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw/medication-related osteonecrosis of the jaw. *Dentomaxillofacial Radiology*, 47(4), 20170323.

Baron, R., Ferrari, S., & Russell, R. G. G. (2011). Denosumab and bisphosphonates: different mechanisms of action and effects. *Bone*, 48(4), 677-692.

Basso, F. G., Oliveira, C. F., Kurachi, C., Hebling, J., & Costa, C. A. D. S. (2013). Biostimulatory effect of low-level laser therapy on keratinocytes in vitro. *Lasers in medical science*, 28, 367-374.

Bedogni, A., Mauceri, R., Fusco, V., Bertoldo, F., Bettini, G., Di Fede, O., ... & Campisi, G. (2024). Italian position paper (SIPMO-SICMF) on medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). *Oral Diseases*, 30(6), 3679-3709.

Bermúdez-Bejarano, E. B., Serrera-Figallo, M. Á., Gutiérrez-Corrales, A., Romero-Ruiz, M. M., Castillo-de-Oyagüe, R., Gutiérrez-Pérez, J. L., & Torres-Lagares, D. (2017). Prophylaxis and antibiotic therapy in management protocols of patients treated with oral and

intravenous bisphosphonates. *Journal of clinical and experimental dentistry*, 9(1), e141. ISO 690

Caccianiga, G., Barbarisi, A., Caccianiga, P., Lauritano, D., & Ceraulo, S. (2025). Photobiomodulation in Patients Taking Denosumab: Case Report and Literature Review. *Dentistry Journal*, 13(3), 128.

Caccianiga, G., Perillo, L., Portelli, M., Baldoni, M., Galletti, C., & Gay-Escoda, C. (2020). Evaluation of effectiveness of photobiostimulation in alleviating side effects after dental implant surgery. A randomized clinical trial. *Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugia Bucal*, 25(2), e277.

Caccianiga, G., Rey, G., Baldoni, M., Caccianiga, P., Baldoni, A., & Ceraulo, S. (2021). Periodontal decontamination induced by light and not by heat: comparison between oxygen high level laser therapy (OHLLT) and LANAP. *Applied Sciences*, 11(10), 4629.

Campisi, G., Mauceri, R., Bertoldo, F., Bettini, G., Biasotto, M., Colella, G., ... & Bedogni, A. (2020). Medication-related osteonecrosis of jaws (MRONJ) prevention and diagnosis: Italian consensus update 2020.

Caruana, A., Savina, D., Macedo, J. P., & Soares, S. C. (2019). From platelet-rich plasma to advanced platelet-rich fibrin: biological achievements and clinical advances in modern surgery. *European journal of dentistry*, 13(02), 280-286.

Coulthard, I., & Dave, M. (2025). Osteoradionecrosis of the Jaws and Management Strategies. *Oral Surgery*, 18(1), 109-114.

Di Fede, O., Del Gaizo, C., Panzarella, V., La Mantia, G., Tozzo, P., Di Grigoli, A., ... & Campisi, G. (2022). Ozone infiltration for osteonecrosis of the jaw therapy: a case series. *Journal of Clinical Medicine*, 11(18), 5307.

Drake, Matthew T., Bart L. Clarke, and Sundeep Khosla. "Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice." Mayo clinic proceedings. Vol. 83. No. 9. Elsevier, 2008.

Eaton, J. J., Hodgson, A., Richards, J. A., Collins, T., Godden, D. R., & Beech, A. N. (2025). Osteoradionecrosis Incidence in the Site of Pre-Radiotherapy Tooth Extraction. *Oral Surgery*.

Eguia A, Bagán-Debón L, Cardona F. (2020) Jan Review and update on drugs related to the development of osteonecrosis of the jaw. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 1;25(1):e71-e83. doi: 10.4317/medoral.23191. PMID: 31880288; PMCID: PMC6982985.

Ewald, F., Wuesthoff, F., Koehnke, R., Friedrich, R. E., Gosau, M., Smeets, R., ... & Assaf, A. T. (2021). Retrospective analysis of bacterial colonization of necrotic bone and antibiotic resistance in 98 patients with medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). *Clinical Oral Investigations*, 25, 2801-2809.

Ferrari, S., & Langdahl, B. (2023). Mechanisms underlying the long-term and withdrawal effects of denosumab therapy on bone. *Nature Reviews Rheumatology*, 19(5), 307-317.

Geçkil, N. (2025). Treatment Approaches in Cases of Mandibular Osteoradionecrosis: A systematic meta-analysis. *Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery*, 102316.

Gerber, H. P., Vu, T. H., Ryan, A. M., Kowalski, J., Werb, Z., & Ferrara, N. (1999). VEGF couples hypertrophic cartilage remodeling, ossification and angiogenesis during endochondral bone formation. *Nature medicine*, 5(6), 623-628.

Giudice, A., Antonelli, A., Muraca, D., & Fortunato, L. (2020). Usefulness of advanced-platelet rich fibrin (A-PRF) and injectable-platelet rich fibrin (i-PRF) in the management of a massive medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): A 5-years follow-up case report. *Indian Journal of Dental Research*, 31(5), 813-818.

Gracea, R. S., Suryani, I. R., Fontenele, R. C., Gaêta-Araujo, H., Radi, S., Elgarba, B. M., ... & Jacobs, R. (2025). Alveolar socket surface area as a local risk factor for MRONJ development in oncologic patients on polypharmacy. *Clinical Oral Investigations*, 29(2), 123.

He, C., Huang, D., & Liu, L. (2025, January). Hyperbaric Oxygen Therapy as a Renewed Hope for Ischemic Craniomaxillofacial Diseases. In *Healthcare* (Vol. 13, No. 2, p. 137). Multidisciplinary Digital Publishing Institute.

He, C., Huang, D., & Liu, L. (2025, January). Hyperbaric Oxygen Therapy as a Renewed Hope for Ischemic Craniomaxillofacial Diseases. In *Healthcare* (Vol. 13, No. 2, p. 137). Multidisciplinary Digital Publishing Institute.

Hess, L. M., Jeter, J. M., Benham-Hutchins, M., & Alberts, D. S. (2008). Factors associated with osteonecrosis of the jaw among bisphosphonate users. *The American journal of medicine*, 121(6), 475-483.

Hoff, A. O., Toth, B. B., Altundag, K., Johnson, M. M., Warneke, C. L., Hu, M., ... & Hortobagyi, G. N. (2008). Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. *Journal of Bone and Mineral Research*, 23(6), 826-836.

Inchingolo, A. M., Malcangi, G., Ferrara, I., Patano, A., Viapiano, F., Netti, A., Azzollini, D., Ciocia, A. M., de Ruvo, E., Campanelli, M., Avantario, P., Mancini, A., Inchingolo, F., Isacco, C. G., Corriero, A., Inchingolo, A. D., & Dipalma, G. (2023). MRONJ Treatment Strategies: A Systematic Review and Two Case Reports. *Applied Sciences*,

Issam S. Hamadeh, Bridget A. Ngwa, Yan Gong, Drug induced osteonecrosis of the jaw, *Cancer Treatment Reviews*, Volume 41, Issue 5, 2015, Pages 455-464, ISSN 0305-7372

Jadu, F., Lee, L., Pharoah, M., Reece, D., & Wang, L. (2007). A retrospective study assessing the incidence, risk factors and comorbidities of pamidronate-related necrosis of the jaws in multiple myeloma patients. *Annals of Oncology*, 18(12), 2015-2019.

Jeong, H. G., Hwang, J. J., Lee, J. H., Kim, Y. H., Na, J. Y., & Han, S. S. (2017). Risk factors of osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in osteoporotic patients on oral bisphosphonates. *Imaging science in dentistry*, 47(1), 45.

Kaibuchi, N., Hoshi, K., Yamazaki, A., Miyamoto-Sangu, N., Akagi, Y., & Okamoto, T. (2021). The progress of medication-related osteonecrosis of the jaw with conservative initial treatment: A 12-year retrospective study of 129 patients. *Bone Reports*, 14, 101072.

Kalra, S., & Jain, V. (2013). Dental complications and management of patients on bisphosphonate therapy: A review article. *Journal of oral biology and craniofacial research*, 3(1), 25-30.

Khamaisi, M., Regev, E., Yarom, N., Avni, B., Leitersdorf, E., Raz, I., & Elad, S. (2007). Possible association between diabetes and bisphosphonate-related jaw osteonecrosis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 92(3), 1172-1175.

Khan, A. A., Morrison, A., Hanley, D. A., Felsenberg, D., McCauley, L. K., O'Ryan, F., ... & International Task Force on Osteonecrosis of the Jaw. (2015). Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *Journal of Bone and Mineral Research*, 30(1), 3-23.

Kim, J., Kim, I. S., Cho, T. H., Lee, K. B., Hwang, S. J., Tae, G., ... & Sun, K. (2007). Bone regeneration using hyaluronic acid-based hydrogel with bone morphogenic protein-2 and human mesenchymal stem cells. *Biomaterials*, 28(10), 1830-1837.

Laurent, T. C., Laurent, U. B., & Fraser, J. (1995). Functions of hyaluronan. *Annals of the rheumatic diseases*, 54(5), 429.

Liebert, A., Capon, W., Pang, V., Vila, D., Bicknell, B., McLachlan, C., & Kiat, H. (2023). Photophysical mechanisms of photobiomodulation therapy as precision medicine. *Biomedicines*, 11(2), 237.

Lončar Brzak, B., Horvat Aleksijević, L., Vindiš, E., Kordić, I., Granić, M., Vidović Juras, D., & Andabak Rogulj, A. (2023). Osteonecrosis of the Jaw. *Dentistry journal*, 11(1), 23.

Lou, J., Meyer, C., Chen, A., Weitz, D. A., & Mooney, D. J. (2025). Immobilization of BMP-2 in porous hydrogels to spatially regulate osteogenesis. *Journal of Controlled Release*, 379, 944-950.

Magalhães, J. M. I., da Motta Silveira, F. M., Regueira, L. S., de Lima e Silva, D. F., de Andrade Veras, S. R., & de Mello, M. J. G. (2023). Pentoxifylline and tocopherol as prophylaxis for osteonecrosis of the jaw due to bone-modifying agents in patients with cancer submitted to tooth extraction: a case series. *Supportive care in cancer*, 31(8), 462.

Marcianò, A., Rubino, E., Peditto, M., Mauceri, R., & Oteri, G. (2020). Oral surgical management of bone and soft tissues in MRONJ treatment: a decisional tree. *Life*, 10(7), 99.

Marx, R. E. (2003). Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 61(9), 1115-1117.

McCaul, J. A. (2014). Pharmacologic modalities in the treatment of osteoradionecrosis of the jaw. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*, 26(2), 247-52.

McGowan, K., McGowan, T., & Ivanovski, S. J. O. D. (2018). Risk factors for medication-related osteonecrosis of the jaws: A systematic review. *Oral diseases*, 24(4), 527-536.

Mikosińska, A., Litwin, M., Parys, J., Kałuziak, P., Witek, A., Kaźmierczak, M., ... & Mossakowski, M. (2025). Therapeutic potential of bisphosphonates-review of medical indications, mechanism of action, interactions and adverse effects. *Journal of Education, Health and Sport*, 77, 57219-57219.

Miller, P. D., Bolognese, M. A., Lewiecki, E. M., McClung, M. R., Ding, B., Austin, M., ... & San Martin, J. (2008). Effect of denosumab on bone density and turnover in postmenopausal women with low bone mass after long-term continued, discontinued, and restarting of therapy: a randomized blinded phase 2 clinical trial. *Bone*, 43(2), 222-229.

Narayanan, P. (2013). Denosumab: A comprehensive review. *South Asian journal of cancer*, 2(04), 272-277.

On, S. W., Cho, S. W., Byun, S. H., & Yang, B. E. (2021). Various therapeutic methods for the treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) and their limitations: A narrative review on new molecular and cellular therapeutic approaches. *Antioxidants*, 10(5), 680.

Otto, S., Pautke, C., Van den Wyngaert, T., Niepel, D., & Schiødt, M. (2018). Medication-related osteonecrosis of the jaw: Prevention, diagnosis and management in patients with cancer and bone metastases. *Cancer treatment reviews*, 69, 177-187.

Otto, S., Tröltzsch, M., Jambrovic, V., Panya, S., Probst, F., Ristow, O., ... & Pautke, C. (2015). Tooth extraction in patients receiving oral or intravenous bisphosphonate administration: a trigger for BRONJ development?. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 43(6), 847-854.

Ozdemir, G., Medine, E. I., Kozgus, G.O., Koyuncu, B. O., Becerik, S. C. Use of Hyaluronic Acid Loaded Chitosan Nanoparticles in Wound Healing for Side Effects of Bisphosphonates. *Banu Ozveri and Becerik, Sema Cinar, Use of Hyaluronic Acid Loaded Chitosan Nanoparticles in Wound Healing for Side Effects of Bisphosphonates.*

Özalp, Ö., Göksu, O., Toru, H. S., Altay, M. A., & Sindel, A. (2024). Comparing the effects of low-level laser therapy and gaseous ozone as a preventive measure on medication-related osteonecrosis of the jaws following tooth extraction: a rat model. *European Journal of Medical Research*, 29(1), 359.

Pereira-Silva, M., Hadad, H., de Jesus, L. K., de Freitas Santana Oliveira, M. E., de Almeida, J. M., Nímia, H. H., ... & Souza, F. Á. (2024). Ozone therapy effect in medication-related osteonecrosis of the jaw as prevention or treatment: microtomographic, confocal laser microscopy and histomorphometric analysis. *Clinical Oral Investigations*, 28(2), 151.

Porcaro, G., Caccianiga, P., Bader, A. A., & Caccianiga, G. (2022). Treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) with Er: YAG laser and ozone therapy: a case series. *Inventions*, 7(4), 97.

Ramaglia, L., Guida, A., Iorio-Siciliano, V., Cuozzo, A., Blasi, A., & Sculean, A. (2018). Stage-specific therapeutic strategies of medication-related osteonecrosis of the jaws: a systematic review and meta-analysis of the drug suspension protocol. *Clinical oral investigations*, 22, 597-615.

Ramaglia, L., Guida, A., Iorio-Siciliano, V., Cuozzo, A., Blasi, A., & Sculean, A. (2018). Stage-specific therapeutic strategies of medication-related osteonecrosis of the jaws: a systematic review and meta-analysis of the drug suspension protocol. *Clinical oral investigations*, 22, 597-615.

Rani, S., Dhawan, P., & Kruthiventi, H. (2025). Clinical efficacy of photobiomodulation therapy in dental implant stability and crestal bone loss in implants placed in healed sites: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Lasers in Medical Science*, 40(1), 1-11.

Reszka, AA ve Rodan, GA (2003). The Mechanism of Action of Bisphosphonates. *Current Osteoporosis Reports*, 1 (2), 45-52.

Roelofs, AJ, Thompson, K., Gordon, S. ve Rogers, MJ (2006). Molecular Mechanisms of Bisphosphonates: Current Status. *Clinical Cancer Research*, 12 (20), 6222s-6230s.

Rogers, M. J. (2003). New insights into the molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Current pharmaceutical design*, 9(32), 2643-2658.

Rogers, M. J., Frith, J. C., Luckman, S. P., Coxon, F. P., Benford, H. L., Monkkonen, J., ... & Russell, R. G. G. (1999). Molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Bone*, 24(5), 73S-79S.

Rogers, M. J., Gordon, S., Benford, H. L., Coxon, F. P., Luckman, S. P., Monkkonen, J., & Frith, J. C. (2000). Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 88(S12), 2961-2978.

Romeo, U., Del Vecchio, A., Capocci, M., Maggiore, C., & Ripari, M. (2010). The low level laser therapy in the management of neurological burning mouth syndrome. A pilot study. *Annali di stomatologia*, 1(1), 14.

Ruggiero, S. L. (2015). Diagnosis and staging of medication-related osteonecrosis of the jaw. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics*, 27(4), 479-487.

Ruggiero, S. L. (2015). Diagnosis and staging of medication-related osteonecrosis of the jaw. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics*, 27(4), 479-487.

Ruggiero, S. L., Dodson, T. B., Assael, L. A., Landesberg, R., Marx, R. E., & Mehrotra, B. (2009). American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws—2009 update. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 67(5), 2-12.

Saad, F., Brown, JE, Van Poznak, C., Ibrahim, T., Stemmer, SM, Stopeck, AT, ... & Dansey, R. (2012). Incidence, Risk Factors, and Outcomes of Jaw Osteonecrosis: Integrated Analysis from Three Double-Blind, Active-Controlled Phase III Trials in Cancer Patients with Bone Metastases. *Annals of oncology* , 23 (5), 1341-1347.

Saluja, H., Dehane, V., & Mahindra, U. (2011). Platelet-Rich fibrin: A second generation platelet concentrate and a new friend of oral and maxillofacial surgeons. *Annals of maxillofacial surgery*, 1(1), 53-57.

Salvatore L. Ruggiero, Thomas B. Dodson, John Fantasia, Reginald Goodday, Tara Aghaloo, Bhoomi Mehrotra, Felice O'Ryan, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw—2014 Update, *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, Volume 72, Issue 10, 2014, Pages 1938-1956, ISSN 0278-2391 staging and treatment table. AAOMS 2014 Update

Sharma, D., Hamlet, S., Vaquette, C., Petcu, E. B., Ramamurthy, P., & Ivanovski, S. (2021). Local delivery of hydrogel encapsulated vascular endothelial growth factor for the prevention of medication-related osteonecrosis of the jaw. *Scientific Reports*, 11(1), 23371.

Shinichiro Kuroshima, Muneteru Sasaki, Takashi Sawase, Medication-related osteonecrosis of the jaw: A literature review, *Journal of Oral Biosciences*, Volume 61, Issue 2, 2019, Pages 99-104, ISSN 1349-0079

Słowik, Ł., Totoń, E., Nowak, A., Wysocka-Słowik, A., Okła, M., & Ślebioda, Z. (2025). Pharmacological Treatment of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ) with Pentoxifylline and Tocopherol. *Journal of Clinical Medicine*, 14(3), 974.

Sousa, M. V. S., Pinzan, A., Consolaro, A., Henriques, J. F. C., & de Freitas, M. R. (2014). Systematic literature review: influence of low-level laser on orthodontic movement and pain control in humans. *Photomedicine and laser surgery*, 32(11), 592-599.

Tabasum, P., Umar, M., Richard, R. M., Khan, S., Momna, F. N. U., e Shahwar, D., ... & Mohamed, W. I. (2025). Beyond the Bone Health: A Narrative Review Unveiling the Role of Bisphosphonates in Reducing the Risk of Myocardial Infarction. *Cureus*, 17(3).

Topan, C., Bilge, S., Demirbas, A. E., Ağyüz, G., & Kara, A. (2025). Royal Jelly as a Therapeutic Intervention in Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ): An Animal Model Study. *Journal of Oral Pathology & Medicine*.

Tsolov, R., & Yordanov, G. (2020). Stages and pathophysiological mechanisms of action of MRONJ. *KNOWLEDGE-International Journal*, 43(4), 677-679.

Veeraballi, S., Bandaru, S. S., Kiwan, C., Chan, K. H., & Shaaban, H. S. (2025). A multifaceted role of bisphosphonates from palliative care to anti-cancer therapy in solid tumors. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, 31(1), 107-118.

Wei, L. Y., Chiu, C. M., Kok, S. H., Chang, H. H., Cheng, S. J., Lin, H. Y., ... & Lee, J. J. (2025). Risk assessment and drug interruption guidelines for dentoalveolar surgery in patients with osteoporosis receiving anti-resorptive therapy. *Journal of Dental Sciences*

Wessel, J. H., Dodson, T. B., & Zavras, A. I. (2008). Zoledronate, smoking, and obesity are strong risk factors for osteonecrosis of the jaw: a case-control study. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 66(4), 625-631.

Xu, X., Jha, A. K., Duncan, R. L., & Jia, X. (2011). Heparin-decorated, hyaluronic acid-based hydrogel particles for the controlled release of bone morphogenetic protein 2. *Acta biomaterialia*, 7(8), 3050-3059.

Yamada, Si., Kurita, H., Kondo, E. *et al.* (2019). Treatment outcomes and prognostic factors of medication-related osteonecrosis of the jaw: a case- and literature-based review. *Clin Oral Invest* **23**, 3203–3211.

Yukishima, T., Ebina, K., Etani, Y., Noguchi, T., Ohmura, S. I., Nakata, K., ... & Kobayakawa, T. (2025). Impact of switching from bisphosphonates to denosumab, teriparatide, or romosozumab in patients with postmenopausal osteoporosis: a case–control study. *Osteoporosis International*, 1-8.