

Zolendronik Asit Kullanımına Bağlı Patolojik Mandibular Fraktür: Olgu Sunumu

Zoledronic Acid-Induced Pathologic Mandibular Fracture: A Case Report

Afra Nur Nazlı¹ , Sibel Çebi Atak² , Sedat Çetiner³ 

ÖZET

Bifosfonatlar, malignitelerde kemik metastazlarının engellenmesinde ve kemik metabolizmasının bozulduğu hastalıkların tedavisinde sık kullanılan ilaçlardır. Bifosfonat grubu ilaçlar osteoklast aktivitesini baskılayarak kemikteki yıkım ve yapım döngüsünü azaltırlar. Uzun dönem veya yüksek doz kullanımlarında çene-lerde osteonekroz gibi geç yan etkilere sebep olurlar. Özellikle intravenöz (IV) kullanımlarında oral kullanımlarına göre kemikteki tutulum oranları daha fazladır. Bifosfonat kullanımına bağlı çene osteonekrozu spontan veya başta diş çekimleri olmak üzere, mukosa bütünlüğünün bozulduğu, kemiğin dış ortama açıldığı durumlarda gelişebilir. İlerleyen dönemde ilaç kullanımına bağlı çene osteonekrozu [Medication Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ)] bölgesinde patolojik fraktür meydana gelebilir. Hastaların sistemik durumlarıyla beraber tedavi süreci karmaşık bir hal alabilir. Bu makalede multiple myeloma nedeniyle IV zolendronik asit kullanan hastada diş çekimi sonrası mandibulada oluşan osteonekroz tedavisi ve daha sonra meydana gelen patolojik fraktür oluşumu sunulmuştur.

Anahtar kelimeler; MRONJ; Osteonekroz; Patolojik fraktür; Zolendronik asit

ABSTRACT

Bisphosphonates are commonly used drugs in the prevention of bone metastases in malignancies and in the treatment of diseases in which bone metabolism is impaired. Bisphosphonates decrease bone remodeling by suppressing osteoclast activity. They cause late side effects such as osteonecrosis in the jaws in long term or high dose use. Bone involvement rates are higher especially in intravenous (IV) use compared to oral use. Medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) can develop spontaneously or after cases such as tooth extraction where the integrity of the mucosa is impaired and the bone is exposed to the external environment. In the following period, pathological fractures may occur in the area of MRONJ. The treatment process may become complicated with the systemic conditions of the patients. In this article, treatment of osteonecrosis in the mandible after tooth extraction in a patient using IV zoledronic acid due to multiple myeloma and subsequent pathological fracture formation is presented.

Key Words: MRONJ; Osteonecrosis; Pathologic fracture; Zoledronic acid

Makale gönderiliş tarihi: 28.01.2021; Yayına kabul tarihi: 05.04.2021

İletişim: Dr. Afra Nur Nazlı

Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, Emek, 06500 Çankaya Ankara, Türkiye

E-posta: afraznazli@gmail.com

¹ Doktora Öğrencisi, Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

² Dr., Ufuk Üniversitesi Dr. Rıdvan Ege Hastanesi, Ankara, Türkiye

³ Prof. Dr., Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

GİRİŞ

Bifosfonatlar, osteoporoz ve metastatik kemik rezorpsiyonları ile karakterize hastalıkların tedavisinde sık kullanılan ilaç grubudur. Bifosfonat grubu ilaçlar osteoklast aktivitesini baskılayıp, apoptozisi indükleyerek kemikteki yıkım ve yapım döngüsünü azaltırlar. Uzun süreli ve yüksek doz tedaviler ile ilgili atipik femoral kırıklar ve çenelerin osteonekrozu bilinen önemli geç yan etkilidir. Bu yan etkiler, lokal yaralanmalara ve kemiğe gelen kuvvetlere karşı cevap olarak gelişen baskılanmış kemik döngüsü sonucu oluşur.^{1,2} Amerikan Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Derneği (AAOMS) 2009 yılında yayınladığı durum raporunda bifosfonata bağlı çene osteonekrozunu (BRONJ), daha önce baş ve boyun bölgesinden radyoterapi almamış ve bifosfonat kullanmakta olan veya kullanmış hastaların çenelerinde, 8 haftadan daha uzun süre var olan ekspoze veya nekrotik kemik olarak tanımlamıştır.³⁻⁵ AAOMS, 2014 yılında yayınladığı raporda ise diğer antirezortif ve antianjiyoenik ilaçların da çenelerde nekroz oluşturabilmesi nedeniyle ilaç kullanımına bağlı çene osteonekrozu (MRONJ) olarak terminolojinin değiştirilmesini önermiştir.^{2,5,6} Japon Çene Osteonekrozu Birliği Komitesi ise 2017 yılında yayınladığı durum raporunda antirezortif ajanlara bağlı çene osteonekrozu (ARONJ) olarak bir terminoloji yayımlamıştır.⁷

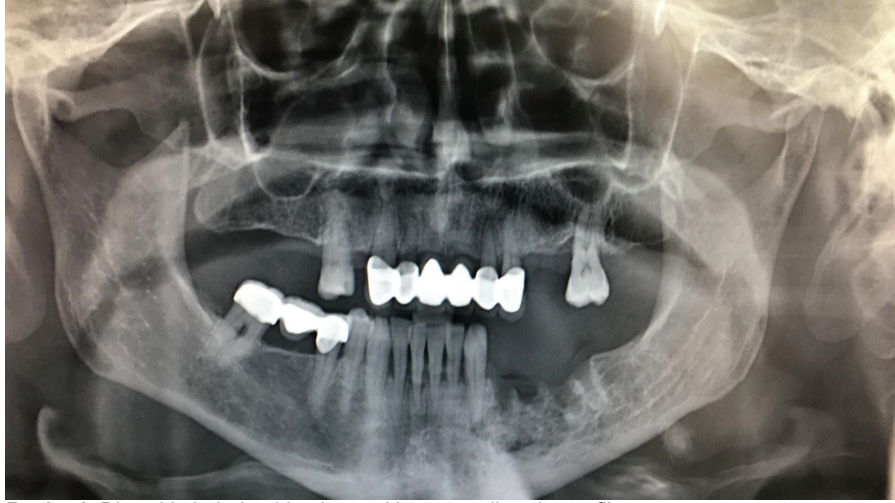
MRONJ'un 2014 yılı AAOMS raporuna göre evreleri ve tedavi seçenekleri Tablo 1'de verilmiştir.⁵

Oral yoldan kullanılan nitrojen içermeyen bifosfonatlara göre intravenöz (IV) yoldan kullanılan nitrojen içeren zolendronik asitin etkisi çok daha fazladır.^{5,6,8,9} Oral bifosfonat kullanımı ile karşılaştırıldığında IV bifosfonat kullanımlarında MRONJ görülme oranı daha yüksektir. Diş çekimi sonrası veya spontan olarak gelişebilir.^{6,10,11} MRONJ'un tanımlandığı ilk yıllarda tedavide konservatif yaklaşım, yeterli olmadığı olgularda ise cerrahi yöntemlere geçilmesi tavsiye edilmiştir. Son yıllarda MRONJ tedavisinde Evre 2 ve 3 olgularında cerrahi yaklaşımdan iyi sonuç alındığına dair klinik çalışma bilgileri literatürlerde yer bulmuştur. Tedavi yöntemlerine karar verilirken hastanın genel durumunun ve yaşam beklentisinin değerlendirilmesi, kişiye özel tedavi yönteminin belirlenmesi görüşünü savunan araştırmacılar da mevcuttur. Cerrahi tedavi ile başarıyı sağlamak için, MRONJ lezyonlarının tamamen ortadan kaldırılması ve cerrahi yaraların kapatılması ile birlikte antibakteriyel ajanların sistemik olarak uygulanması kritiktir.^{6,7} Malign tümör öyküsü olan hastalarda, MRONJ lezyonlarının çene tümör metastazı olasılığını elemek için çıkarılmış tüm nekrotik kemiklerin histopatolojik incelemesi gereklidir.⁷

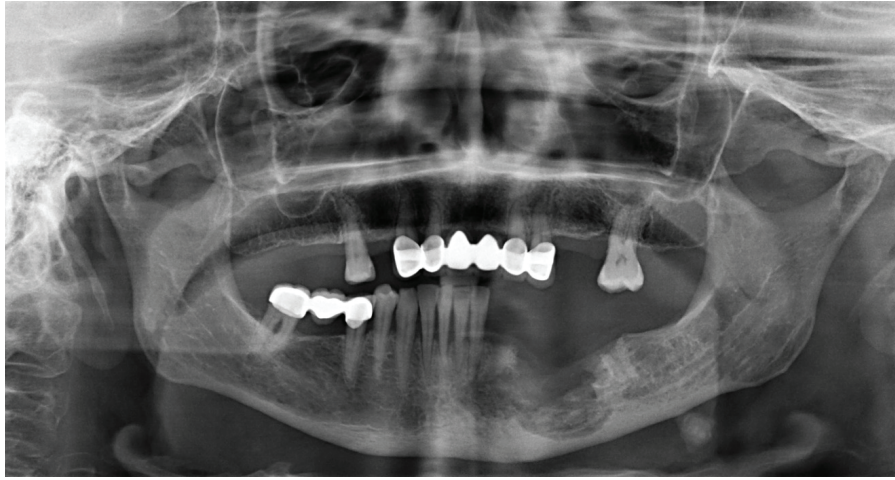
Öncelikle kemik dokusunda yüksek konsantrasyonlara ulaşması ve antirezortif etkisi beklenen bifosfonatlar aynı zamanda oral mukozada da yüksek seviyelere ulaşarak epitel hücrelerinin proliferasyonunu baskılayarak mukoza bütünlüğünün geri kazanılmasını engeller. Epitel hücreleri üzerine olan bu

Tablo 1. MRONJ evreleri ve tedavi seçenekleri⁵

Evreler	Bulgular	Tedavi Seçenekleri
Evre 0	Klinik olarak nekrotik kemik bulgusu yok ancak özgül olmayan klinik bulgular, radyografik değişiklikler ve semptomlar mevcut	- Ağrı kesici ve antibiyotikleri de içeren sistemik tedavi
Evre 1	Asemptomatik olan ve enfeksiyon belirtisi göstermeyen, ancak açığa çıkmış nekroze kemik veya kemiğe ulaşan sondalanabilir fistülleri olan hastalar grubu	- Antibakteriyel gargaralar - 3 ayda bir klinik takip - Hasta eğitimi ve devam eden bisfosfonat tedavisinin endikasyonlar yönünden tekrar gözden geçirilmesi
Evre 2	Açığa çıkmış nekrotik kemik, veya sondalanabilen fistüllerle birlikte açığa çıkmış kemik bölgesinde, pürülan akıntı eşliğinde veya akıntı olmadan eritem ve ağrı ile karakterize enfeksiyon tablosu	- Oral antibiyotiklerle semptomatik tedavi - Antibakteriyel gargaralar - Ağrı kontrolü - Yumuşak doku irritasyonunu azaltmak ve enfeksiyonu baskılamak için debridman
Evre 3	Açığa çıkmış nekrotik kemik veya kemiğe kadar sondalanabilen fistüller ile ağrı, enfeksiyon ve şu belirtilerden bir veya daha fazlasının bir arada bulunması; - Patolojik kırığa sebep olmuş, alveolar kemik sınırının ilerisine geçmiş (örneğin; mandibulada inferior kenar ve ramus, maksillada zigoma ve maksiller sinus gibi) nekroze ve açığa çıkmış kemik - Ekstraoral fistüller - Oroantral veya oronazal fistüller - Mandibular alt kenarına ya da sinus tabanına uzanan osteolizi	- Antibakteriyel gargaralar - Antibiyotik tedavisi ve ağrı kontrolü - Ağrı ve enfeksiyonun uzun süreli tedavisi için rezeksiyon veya cerrahi debridman



Resim 1. Diş çekimlerinden bir yıl sonraki panoramik radyografik görüntü



Resim 2. Birinci cerrahi operasyon sonrası takip radyografisi

olumsuz etkinin de MRONJ gelişiminde önemli rol oynadığı bildirilmektedir.¹²⁻¹⁴ Kemik dokusunun bifosfonatı tutması, kemik döngüsünün lokal hızıyla doğru orantılıdır. Yüksek döngü kapasitesine sahip olan alveol kemikleri, diğer iskeletsel alanlara göre çok daha fazla zolendronik asit tutabilir.¹²

Hastaların bifosfonatların yanı sıra steroid kullanması, onkolojik nedenlerle kemoterapi görmesi, MRONJ gelişme olasılığını yükseltir. Östrojen tedavisi, alkolizm, kanser, yaşlılık, anemi, diyabet, sigara kullanımı gibi iyileşme kapasitesinin olumsuz etkilendiği sağlık sorunlarında osteonekroz gelişme ihtimali yüksektir.^{5,15,16}

Bu makalede multiple myeloma nedeniyle IV zolendronik asit tedavisi görmüş hastada diş çekimi sonrası ortaya çıkan MRONJ nedeniyle iki kez cerrahi tedavi uygulanan hastada oluşan patolojik fraktür vakası sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

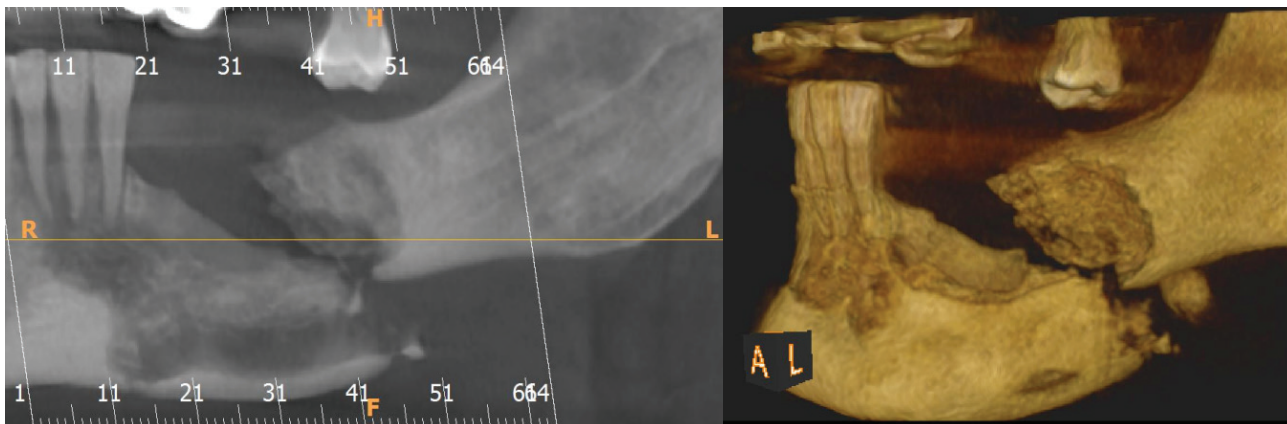
Elli sekiz yaşında kadın hasta, 2014 yılında multiple myeloma teşhisinden sonra ayda bir defa 4 mg zolendronik asit (Novartis Sağlık, Gıda ve Tarım Ürünleri Tic A.Ş., İstanbul) ve haftada iki defa günlük 20 mg deksametazon (Kordexa, Koçak Farma İlaç ve Kimya A.Ş., İstanbul) oral tablet ile üç yıl tedavi görmüştür. Hasta günde en az 8 adet sigara içmektedir. Tedavi bitiminden beş ay sonra bir diş merkezde 34, 35 ve 36 numaralı dişlerin çekimleri yapılmıştır. Kliniğimize diş çekimlerinden bir yıl sonra 34, 35, 36 numaralı diş bölgelerinde kötü tat ve koku, ağrı, yüzde şişlik şikayetleri ile başvurmuştur. İntraoral muayenede, sol mandibula premolar bölgede pü akıntısı mevcuttur ve ekspoze kemik dikkat çekmiştir. Alınan panoramik radyografide (Resim 1), ilgili bölgede sklerotik kemik alanları gözlenmiştir. Hastaya, onkologları ile yapılan konsültasyonlar sonucu

lokal anestezi altında cerrahi operasyon planlanmıştır. Hasta işlemden bir hafta önce günde üç kez bir tablet fenoksimetilpenisilin (Cliacil 1.2 Mega tablet Sanofi Sağlık Ürünleri Ltd. Şti., İstanbul) kullanmaya başlamıştır. Antibiyotik baskısı ile lokal anestezi altında, dört köşeli flep açılarak, intraoral olarak sağlam kemik sınırına kadar cerrahi debridman yapılmıştır. Bölge 3000 devirde 8 dakika santrifüj ile elde edilen trombositten zengin fibrin (TZF) kullanılarak 3.0 ipek süturla, basit süturlar atılarak primer kapatılmıştır. İşlem sonrası fenoksimetilpenisilin günde üç kez bir tablet kullanımına, günde üç defa klorheksidin gargara kullanımına ve oral hijyen uygulamalarına devam edilmiştir. Bu süreçte yumuşak doku iyileşmesi tam olarak sağlanamadığı için antibiyotik kullanımı devamlı olmuştur. Eksize edilen doku histopatolojik incelemeye gönderilmiştir. Histopatolojik inceleme sonucu MRONJ olarak değerlendirilmiştir. Hasta 2 haftada bir düzenli kontrollerle takip edilmesine rağmen yara iyileşmesi tam olarak sağlanamamıştır. Klinik şikayetleri azalan hastada, tam iyileşme elde edilemediğinden ve alınan kontrol radyografisinde osteolitik kemik alanlarının arttığı tespit edildiği için (Resim 2) 9 ay sonra ikinci cerrahi müdahale yapılmasına karar verilmiştir. Antibiyotik baskısı altında yapılan cerrahi girişim sonrası, bölge tekrar TZF kullanılarak primer olarak kapatılmıştır. Hasta 2. gün kontrole geldiğinde yara bölgesinin tekrar açıldığı görülmüştür. Hasta sıkı kontrollerle takip edilmiştir. Bu süreçte antibiyotik ve klorheksidin gargara kullanımına devam edilmiştir. Ancak yara bölgesinde tam olarak bir iyileşme sağlanamamıştır. Histopatolojik inceleme sonucu MRONJ olarak değerlendirilmiştir. Yaklaşık 5 ay sonra multiple myeloma nüksetmiş ve hasta haftada bir defa olmak üzere deksametazon 40 mg oral tablet kullanmaya başlamıştır. Hasta



Resim 3. Patolojik kırık sonrası intraoral görüntü

bu süreçte 2 haftada bir kontrol randevuları ile takip edilmiştir. İkinci cerrahi debridmandan yaklaşık 8 ay sonra ağız açıklığında kısıtlılık, ağrı ve yüzde şişlik şikâyeti ile gelen hastada (Resim 3) radyolojik muayenede mandibula sol taraf korpus bölgesinde fraktür tespit edilmiştir (Resim 4). Multiple myelomanın nüksetmesi, hastanın düzenli steroid kullanımı ve bu süreçte IV zolendronik asit tedavisinin tekrar başlanmış olması radikal cerrahi girişimlerde bulunulmasını engellemiştir. Hastanın sistemik durumu göz önünde bulundurularak oral hijyen uygulamaları ile yumuşak ve sıvı diyet önerilmiş ve düzenli kontrollerle takip edilmesine karar verilmiştir. Hasta bütün tedavi süreçlerinde sigara kullanmaya devam etmiştir ve halen devam etmektedir.



Resim 4. Patolojik kırığın radyografik & 3D görüntüsü

TARTIŞMA

Patolojik bir kırığın kesin tanımı tartışmalıdır. Patolojik nedenlerle zayıflamış bir kemikte normal fonksiyon sebebiyle veya minimal travmadan kaynaklanan bir kırık olarak değerlendirilir. Bazı yazarlar, önceden var olan bir lezyonla ilişkili bölgede veya kemiğin hastalıklı bölümünde ortaya çıkan bir kırık olması gerektiğini iddia etmişlerdir. Patolojik kırıklar, etyoloji farklılıkları ve bu etyolojilerin iyileşmeye olan etkilerinden dolayı tedavisi karmaşık kırıklardır. Travmatik kırıkların çoğunda hasta genç ve sağlıklıdır, kırık paterni basittir. Bu durumlarda rijit fiksasyon veya kapalı redüksiyon, mandibular sürekliliği geri kazandıran hızlı kemik iyileşmesine izin verecektir. Patolojik mandibular kırık durumunda, cerrah sıklıkla sistemik olarak bağışıklık yetersizliği olan hasta senaryosu ile karşı karşıya kalacaktır.⁴

Mandibula Evre 3 MRONJ tedavisi hakkında literatürde kesin bir fikir birliği yoktur.^{15,17-19} Konservatif yaklaşımın, inferior mandibular sınıra kadar uzanan ekpoze kemik, fistül veya patolojik kırıklar ile başvuran Evre 3 hastaların tedavisi için etkisiz olduğu belirtilmiştir. Radikal cerrahi tedavi;

- MRONJ, çenenin geniş bir alanını içeriyor ise,
- Hastalık konservatif yaklaşımla çözülüyor ise,
- Donör bölge iyi kanlanıyorsa,
- Donör bölgede kemik metastazı riski yoksa tercih edilir.

Konservatif tedavi yaklaşımına karşın radikal cerrahi tedavi değerlendirilirken; kemikte oluşturulan cerrahi travmanın osteonekrozun ilerlemesine ve/veya geri kalan kemikte osteomyelit gelişmesine neden olabileceği, çene kemiğinin bütününde bifosfonat depolanmış olması sonucu canlı bir rezeksiyon sınırı elde etmenin zorluğu göz önünde bulundurulmalıdır.¹⁷

MRONJ Evre 3 olgularında antibiyotik ve ağız gargaralarıyla sürdürülen konservatif tedavi yaklaşımının etkisiz olduğu gösterilmiştir. Yazarların çoğu MRONJ olgularında vaskülarize osseokutanöz fleplerle ve rekonstrüksiyonla, çene rezeksiyonunu önermişlerdir. Bu ameliyatlara onkolojik olarak risk grubunda olan hastalar için ciddi sonuçlara yol açabilir. Hastaların operasyondan önce onkologlar ile birlikte değerlendirilmesi, yaşam beklentisi, onkolojik sorunun kontrolü için yapılması zorunlu tedavi ihtiyaçlarının yapılması, planlanan cerrahi işlemlerde yara iyileş-

mesi sürecine olan etkisi etraflıca değerlendirilmelidir. Ekstraoral yaklaşım genel anestezi altında çalışmayı gerektirdiğinden hastanın sağlık durumunun bu uygulamaya müsait olup olmadığı incelenmelidir. İntraoral yaklaşımda ise kontaminasyon riski fazladır. İntraoral yaklaşımla yerleştirilen plakların enfeksiyon sebebiyle çıkarıldığı vakalar bildirilmiştir. Sistemik olarak riskli görülen hastalarda daha az agresif cerrahi tedavinin kazancı, agresif rezeksiyon ve rekonstrüksiyon prosedürüne göre yüksek görülmüştür. Sekesterlerin çıkarılması, kemik sınırlarının değerlendirilmesi ve bölgenin primer kapatılması tedavide önemlidir.¹⁸ Literatürde başarılı rekonstrüksiyon örnekleri bulunmasına karşın ikinci cerrahi aşamasında MRONJ riskinin devam ediyor olması göz ardı edilmemelidir.²⁰

SONUÇ

Zolendronik asit tedavisi sonrası MRONJ gelişebilmektedir. MRONJ evresine göre tedavi seçeneğine karar verilir. Evre 3 MRONJ sebebi ile patolojik fraktür tedavilerine yönelik az sayıda literatüre rastlanmakta, daha geniş vaka serilerine yönelik bilgilere ihtiyaç duyulmaktadır. Kurgulanacak çok merkezli çalışmalar ile bu grup hastaların verilerinin ve tedavi sonuçlarının paylaşılmasının, konu ile ilgili daha verimli tedavi planlarının geliştirilmesine fırsat vereceği şüphesizdir. Hastanın genel sağlık durumunun cerrahi müdahaleye uygun olmaması halinde, konservatif yaklaşım ile hastanın şikayetinin hafifletilmesi ve yaşam kalitesinin bir nebze de olsa iyileştirilmesi tercih edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Soares MQS, Van Dessel J, Jacobs R, da Dilva Santos PS, Cestari TM, Garlet GP, *et al.* Zolendronic acid induces site-specific structural changes and decreases vascular area in the alveolar bone. *J Oral Maxillofac Surg* 2018;76:1893-901.
2. Ilyas Z, Camacho PM. Rare adverse effects of bisphosphonate therapy. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2019;26:335-8.
3. Awad ME, Sun C, Jernigan J, Elsalanty M. Serum C-terminal cross-linking telopeptide level as a predictive biomarker of osteonecrosis after dentoalveolar surgery in patients receiving bisphosphonate therapy: Systematic review and meta-analysis. *J Am Dent Assoc* 2019;150:664-75.e8.
4. Coletti D, Ord RA. Treatment rationale for pathological fractures of the mandible: a series of 44 fractures. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2008;37:215-22.
5. Erdil A, Soylu E, Altan A, Akbulut N. Çenelerin ilaca bağlı

osteonekrozu ve güncel tedavi yaklaşımları. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi 2019;28:285-99.

6. Erdem NF, Gümüşer Z. Bifosfonat kullanımına bağlı çene kemiklerinde görülen osteonekroz vakalarının medikal ve cerrahi tedavileri sonrası uzun dönem takipleri. Atatürk Üniv Diş Hek Fak Derg 2019;29:89-97.

7. Yoneda T, Hagino H, Sugimoto T, Ohta H, Takahashi S, Soen S. *et al.* Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw: Position Paper 2017 of the Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the Jaw. J Bone Miner Metab 2017;35:6-19.

8. Perazella MA, Markowitz GS. Bisphosphonate nephrotoxicity. Kidney Int 2008;74:1385-93.

9. Aslan A, Gülcü A, Özmeriç A. Yaşlı postmenapozal osteoporozlu hastalarda tedavi sonuçlarımız: oral ve parenteral bifosfonatların karşılaştırılması. Turk J Osteoporos 2018;24:53-8.

10. 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;72:1938-56.

11. Yurtseven Günay A, Ak G. İlaça bağlı olarak çene kemiklerinde görülen osteonekrozda dental yönetim ve güncel tedavi yaklaşımları: derleme. Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi 2020; 3:81-92.

12. Çalış Sipahi A, Efeoğlu C, Sezer B, Koca H. Kanser hastalarında bifosfonata bağlı osteonekroz (BRONJ): retrospektif çalışma. EÜ Dişhek Fak Derg 2018;39:32-8.

13. Imai T, Michizawa M. "Phoenix jaw"-bone regeneration of the necrotic mandible between pathological fractures: an unusual but evocative course of bisphosphonate-related osteonecrosis. J Craniofac Surg 2014;25:e333-6.

14. Van Camp P, Gemels B, Heijsters G, Schepers S. Case report of maxillofacial fracture in a patient under bisphosphonates in the absence of ONJ disease: Guidelines. Int J Surg Case Rep 2018;51:318-22.

15. Abu-Id MH, Warnke PH, Gottschalk J, *et al.* "Bis-phossy jaws" - high and low risk factors for bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. J Craniomaxillofac Surg 2008;36:95-103.

16. Shibahara T. Imaging modalities for drug-related osteonecrosis of the jaw (2), Overview of the position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw and the current status of the MRONJ in Japan. Jpn Dent Sci Rev 2019;55:71-5.

17. Caldrony S, Ghazali N, Dyalram D, Lubek JE. Surgical resection and vascularized bone reconstruction in advanced stage medication-related osteonecrosis of the jaw. Int J Oral Maxillofac Surg 2017;46:871-6.

18. Pichardo SEC, Ten Broek FW, Richard van Merkesteyn JP. Treatment of pathologic fractures of the mandible in stage III medication-related osteonecrosis of the jaw-an observational study. J Craniomaxillofac Surg 2018;46:1241-6.

19. Wongchuensoontorn C, Liebehenschel N, Wagner K, Fakler O, Gutwald O, Schmelzeisen R, *et al.* Pathological fractures in patients caused by bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: report of 3 cases. J Oral Maxillofac Surg 2009;67:1311-6.

20. Kim MS, Kim KJ, Kim BJ, Kim CH, Kim JH. Immediate reconstruction of mandibular defect after treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) with rhBMP-2/ACS and miniplate: Review of 3 cases. Int J Surg Case Rep 2020;66:25-9.