

Study of the Incidence of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw in Chemotherapy Patients in Qom, Iran until 2024

Mohammad Mehdizadeh¹   , Mohammad Baghdadi²   , Akram Mehrandasht^{3*}   

1. Full Professor of Oral and Maxillofacial Surgery, Dental and Oral Research Center, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Faculty of Dentistry, Qom, Iran
2. Dentist of Students' Research Committee (SRC), Faculty of Dentistry, Qom University of Medical Sciences, Qom, Iran
3. PhD. Information Retrieval, Researcher of Spiritual Health Research Center, Qom University of Medical Sciences, Qom, Iran

Received: 2025/03/17

Accepted: 2025/10/04

Abstract

Background: The use of bisphosphonates, anti-adsorption and anti-angiogenic drugs during the treatment process of chemotherapy patients can increase the likelihood of developing Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw. The present study was conducted to determine the percentage of lesion incidence in different areas of the jaw considering the duration and type of chemotherapy drugs used.

Materials and Methods: In this cross-sectional study, a total of 749 files of patients aged 18-92 years were coded and selected by simple random sampling, considering the inclusion criteria. Patients with a mean age of 56.05 ± 13.85 years were selected using simple random sampling, considering inclusion criteria and variables such as cancer diagnosis type, presence or absence of metastasis, etc. The extracted data were analyzed using SPSS version 22.

Results: The highest frequency of patients with different types of cancer was related to breast cancer with 301 patients and the average duration of treatment was 1.12 ± 0.46 years. The highest frequency in terms of drug use in patients was related to Alendronate with 391 patients; and 45 patients had metastases. No significant relationship was observed between the association of BRONJ incidence with different variables, but a significant association was observed between the BRONJ incidence, the severity of the disease and the location of BRONJ.

Conclusion: The incidence of BRONJ in the patients, the severity of bronzing and its area can vary. The highest incidence of BRONJ was in the posterior jaw area; and its incidence decreased with increasing disease grade.

***Corresponding Author:** Akram Mehrandasht

Address: Iran, Qom university of medical Science, Qom

Tel: +9809193850934

E-mail: akmehrandasht@gmail.com

Keywords Dosimetry
Bisphosphonate-Associated
Osteonecrosis of the Jaw,
Diphosphonates, Drug Therapy,
Necrosis.

How to cite this article: Mehdizadeh M, Baghdadi M, Mehrandasht A., Study of the Incidence of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw in Chemotherapy Patients in Qom, Iran until 2024, Journal of Sabzevar University of Medical Sciences, 2026; 33(1):757-767. DOI: 10.30468/jsums.2026.8033.3213.

Introduction

Clinically, BRONJ (Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw) is characterized by an area of exposed alveolar bone that presents spontaneously or following tooth extraction, periodontal surgery, apicectomy, or dental implant placement. Common signs and symptoms include pain, soft tissue swelling, infection, loose teeth, and draining fistulas. Bisphosphonates prevent bone loss and are most commonly used in osteoporosis. Bisphosphonates work by inhibiting the activity of a class of cells called osteoclasts, which are located within bones and are responsible for resorbing bone minerals. Some cancer treatments, such as chemotherapy and hormone therapy, can also contribute to bone loss. In these cases, bisphosphonates can help harden or strengthen bones. Currently, three generations of bisphosphonate drugs have been developed with increasing potency. Risk factors including trauma, periodontal disease, and dental manipulations such as extraction or implant placement are often considered risk factors for BRONJ.

Management of BRONJ involves attempts to eliminate or reduce the severity of symptoms, slow or prevent disease progression, and remove the involved bone. There is no gold standard for treating BRONJ. Several treatment options corresponding to BRONJ staging have been outlined by the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons but no consensus has been reached regarding the superiority of surgical versus non-surgical approaches for BRONJ treatment.

Evidence suggests that higher doses of chemotherapy drugs can also increase the incidence of BRONJ. Therefore, the aim of the present study was to determine the incidence of BRONJ in cancer patients who underwent chemotherapy in the city of Qom, Iran during the past 5 years.

METHODOLOGY

After receiving the Ethics Code number (IR.MUQ.REC.1402.148) from Qom University of Medical Sciences, Iran, the files of patients who had received chemotherapy for cancer in Qom during the past 5 years (2019-2024) and whose information was available at Farjad Medical Center were reviewed with the aim of determining the incidence of BRONJ in the jaws of the patients concerned. All files of patients who met the inclusion criteria (i.e., having age over 18 years,

cancer, completion of at least one chemotherapy course, and consent to participate in the study) were extracted; patients with exclusion criteria (i.e., having age under 18 years, development of jaw and facial abnormalities, previous radiation in the head and neck areas, jaw bone tumors, and no consent to participate in the study) were excluded. The remaining files were then coded and the study samples were selected by simple random sampling. After selecting the patients, a pre-made checklist was completed by the researcher based on the information available in the file. The study variables included age, gender, type of cancer, presence or absence of metastasis, chemotherapy drug used, dose of chemotherapy drugs, number of bisphosphonates, anti-resorptive and antiangiogenic drugs, and severity of BRONJ. The diagnosis of BRONJ was made if exposed and necrotic bone or bone fistula were observed. The extracted data were entered into SPSS version 22 with appropriate coding and described using tables and graphs. Relevant statistical tests were used for data analysis. Frequency and percentage were used to describe qualitative data, while mean and standard deviation were used for quantitative data. In addition, appropriate descriptive tables and graphs were used for both measurement scales. In this study, statistical tests were used to compare the main variables based on demographic variables.

RESULTS

The present study aimed to investigate the incidence of BRONJ in cancer patients undergoing chemotherapy in the city of Qom, Iran over the past 5 years. In this study, 749 patients were studied, of which 516 were women (68.9%) and 233 were men (31.1%). The mean age of the patients studied was 56.05 ± 13.85 years. As for different types of cancer, the highest frequency belonged to breast cancer with 301 patients (40.2%); and the mean duration of treatment in the patients studied was 1.12 ± 0.46 years. In terms of medication used for the patients, the highest frequency was related to Alendronate for 391 patients (52.2%); 609 patients (81.3%) were taking bisphosphonates; and 140 patients (18.7%) were taking anti-resorption and antiangiogenic drugs. 45 patients (6%) had metastases.

The incidence of BRONJ in the studied patients was 58 cases (7.7%). The results of comparing the incidence of BRONJ in chemotherapy patients over

the past 5 years with the presence or absence of metastasis showed that the incidence of BRONJ did not differ significantly in the presence or absence of metastasis ($p=0.383$). Also, the results of comparing the incidence of BRONJ in chemotherapy patients over the past 5 years with the chemotherapy drug used revealed that the incidence of BRONJ did not differ significantly regarding the chemotherapy drug used ($p=0.088$). The results of determining and comparing the incidence of BRONJ in chemotherapy patients over the past 5 years with the use of bisphosphonates showed that the incidence of BRONJ did not differ significantly in the use or non-use of bisphosphonates ($p=0.999$). In addition, comparing the association between the incidence of BRONJ in chemotherapy patients over the past 5 years and the use of anti-resorptive and anti-angiogenic drugs showed that no significant difference in the incidence of BRONJ with the use or non-use of anti-resorptive and anti-angiogenic drugs ($p=0.999$).

DISCUSSION

The incidence of BRONJ in the studied patients was 7.7%, which can vary depending on the severity of BRONJ and its location; also, the incidence of BRONJ was higher in the posterior region of the jaws than in other areas of the jaws. Given the low incidence of this disease, It is recommended that future studies investigate the relationship between the incidence of the disease and both background and primary variables. It is also recommended that more detailed studies, such as case-control and cohort studies, be designed to

investigate the variables affecting the incidence of this disease.

CONCLUSIONS

The present study aimed to investigate the incidence of bronzing in cancer patients undergoing chemotherapy over the past 5 years in Qom, Iran. In this study, 749 patients were studied. The mean age of the patients studied was 56.05 ± 13.85 years. The patients studied had different types of cancer, the highest frequency of which was breast cancer with 301 patients. In terms of the medication used in the patients, the highest frequency was related to the drug alendronate with 391 patients. Also, 609 patients used bisphosphonates but 140 patients used anti-resorption and antiangiogenic drugs; 45 patients had metastases. The incidence of bronzing in the study patients was 58 patients. The incidence of BRONJ in the studied patients was 7.7%, which can vary based on the severity of BRONJ and its location, and the incidence of BRONJ in the posterior region of the jaws is higher than in other areas of the jaws.

ACKNOWLEDGMENT

We would like to thank the Vice-president of Research and Technology at Qom University of Medical Sciences, Iran and all patients participating in the study.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that there is no conflict of interest regarding the publication of this manuscript.

بررسی میزان بروز استئونکروز فک مرتبط با بیسفسونات‌ها در بیماران شیمی‌درمانی در قم تا سال ۱۴۰۲

محمد مهدی زاده^۱، محمد بغدادی^۲، اکرم مهراندشت^{۳*}

۱. استادتمام، بخش جراحی دهان، فک و صورت، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران
۲. دندانپزشک، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران
۳. دکتری بازاریابی اطلاعات، پژوهشگر، مرکز تحقیقات سلامت معنوی، دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۷/۱۲

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۱۲/۲۷

چکیده

زمینه و هدف: مصرف داروهای نظری بیسفسونات‌ها، ضد جذب‌ها و آنتی‌آنژیوتیک‌ها در طی روند درمانی بیماران تحت شیمی‌درمانی، می‌تواند احتمال بروز برونژ را افزایش دهد. مطالعه حاضر باهدف تعیین درصد میزان بروز ضایعه در نواحی مختلف فک و در نظر داشتن مدت و نوع داروهای شیمی‌درمانی مورد استفاده انجام شد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه مقطعی پرونده ۷۴۹ بیمار که در طول ۵ سال گذشته (۱۳۹۷-۱۴۰۲) در شهر قم به دلیل سرطان، دوره شیمی‌درمانی دریافت کرده بودند، بررسی شد. بیماران با میانگین سنی $56/05 \pm 13/85$ به شیوه تصادفی ساده و با در نظر گرفتن معیارهای ورود و متغیرهایی شامل نوع تشخیص سرطان، وجود یا عدم وجود متاستاز و... انتخاب شدند. داده‌های استخراج‌شده با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS-22 تجزیه و تحلیل شد.

یافته‌ها: بیشترین فراوانی بیماران مبتلا به انواع مختلف سرطان مربوط به پستان با ۳۰۱ نفر و میانگین مدت درمان $1/12 \pm 0/46$ سال بود. بیشترین فراوانی از نظر داروی مصرفی در بیماران مربوط به آلدرونیت با ۳۹۱ نفر بود. در ۴۵ نفر از بیماران متاستاز وجود داشت. ارتباط معناداری بین بررسی ارتباط بروز برونژ با متغیرهای مختلف مشاهده نشد؛ اما در بررسی ارتباط بروز برونژ با شدت بیماری و محل ایجاد برونژ ارتباط معنادار مشاهده شد ($P < 0/01$).

نتیجه‌گیری: باتوجه به نتایج مطالعه حاضر، میزان بروز برونژ در بیماران مورد بررسی، میزان شدت برونژ و ناحیه آن می‌تواند متفاوت باشد. بیشترین میزان بروز برونژ در ناحیه خلف فکین می‌باشد و همچنین با افزایش مرحله بیماری میزان بروز آن کاهش پیدا می‌کند.

* نویسنده مسئول: اکرم

مهراندشت

نشانی: ایران، استان قم، دانشگاه علوم پزشکی قم

تلفن: +۹۸۰۹۱۹۳۸۵۰۹۳۴

رایانامه:

akmehrandasht@gmail.com

شناسه ORCID:

0000-0002-2825-3734

شناسه ORCID نویسنده اول:

0000-0002-8201-4187

DOI:

10.30468/jsums.2026.80

33.3213

کلیدواژه‌ها:

برونژ، بیسفسونات، نکروز، شیمی‌درمانی.

۱. مقدمه

استئونکروز فک مرتبط با بیسفسفونات^۱، ایجاد استخوان نکروزه در حفره دهان است که در مدت هشت هفته پس از شروع، بهبود نمی‌یابد. علاوه بر این، فرد مبتلا باید در معرض بیسفسفونات قرار گرفته باشد^[۱،۲]. از نظر بالینی برونژ به شکل یک ناحیه از استخوان آلوئولار اکسپوز شده که خودبه‌خود یا به دنبال کشیدن یک دندان و ... خود را نشان می‌دهد، توصیف می‌شود^[۳،۴]. در سال ۲۰۱۴ پیشنهاد شد که برونژ با استئونکروز فک مرتبط با دارو^۲ جایگزین شود. این داروها شامل آنتی‌بادی مونوکلونال انسانی ضد جذب، دنوزوماب و مهارکننده‌های تیروزین کیناز آنتی‌آنژیوژنیک هستند^[۱]. بیسفسفونات‌ها مانعی برای از دست دادن توده استخوانی بدن می‌شوند و بیشتر در استئوپروز یا پوکی استخوان به کار برده می‌شوند^[۵،۶]. اثر بیسفسفونات‌ها به صورت مهار کردن فعالیت دسته‌ای از سلول‌ها به نام استئوکلاست است که در درون استخوان‌ها قرار داشته و وظیفه آنها جذب مواد معدنی استخوان است^[۶].

در شرایط ضعیف شدن استخوان‌ها با بعضی از روش‌های درمان سرطان مانند شیمی‌درمانی و هورمون‌درمانی بیسفسفونات‌ها می‌توانند به سخت شدن استخوان‌ها یا تقویت آن‌ها کمک کنند. این داروها می‌توانند در کاهش خطر ابتلا به شکستگی استخوان، کاهش سطح کلسیم در خون و کاهش درد مورد استفاده قرار بگیرند^[۷]. همچنین در سرطان‌های استخوان، مدیریت متاستاز استخوان، هیپرکلسمی ناشی از بدخیمی یا بیماری‌های مزمن کلیوی استفاده می‌شوند^[۸،۹]. در این میان، سرطان‌ها اندیکاسیون اصلی برای درمان با دوز بالا بیسفسفونات داخل وریدی هستند^[۸،۱۰]. در حال حاضر، سه نسل از داروهای بیسفسفونات با قدرت فزاینده‌ای توسعه یافته‌اند^[۱۱]. تعداد بیماران تحت درمان با بیسفسفونات در سطح جهانی به سرعت در حال افزایش است^[۱۲-۱۴]. بیسفسفونات‌های داخل وریدی بیشتر از بیسفسفونات‌های خوراکی در بروز برونژ نقش دارند^[۱۵،۱۶]. تروما، بیماری پریدنتال و دست‌کاری‌های دندانپزشکی اغلب به عنوان عوامل خطر برونژ محسوب می‌شوند^[۱۷،۱۸].

مدیریت برونژ شامل تلاش برای حذف یا کاهش شدت علائم، کاهش یا جلوگیری از پیشرفت بیماری و از بین بردن استخوان درگیر می‌باشد^[۱۹]. در حال حاضر هیچ استاندارد طلایی برای درمان برونژ وجود ندارد. چندین گزینه درمانی در

رابطه با مرحله‌بندی برونژ توسط انجمن جراحان دهان و فک و صورت آمریکا^۳ شرح داده شده است^[۲۰]. هیچ توافقی در مورد ارجح بودن رویکرد جراحی در مقابل روش غیرجراحی برای درمان برونژ حاصل نشده است^[۲۱-۲۳]. ضایعات برونژ عودکننده با استفاده از جراحی لیزر با موفقیت درمان شده‌اند^[۲۴،۲۷]. اکسیژن‌تراپی نیز رویکرد دیگری است که در این بیماران با موفقیت استفاده شده است^[۲۸]. یکی از رویکردهای موفق در درمان برونژ آنتی‌بیوتیک‌تراپی به همراه دبریدمان جراحی و قرار دادن اسفنج کلژن-جنتامایسین می‌باشد^[۲۹]. حتی شواهد نشان می‌دهد که دوز بیشتر داروهای شیمی‌درمانی نیز می‌تواند موجب افزایش بروز برونژ شود^[۱۷]. از این رو هدف مطالعه حاضر تعیین بروز برونژ در بیماران سرطانی که طی ۵ سال گذشته در شهر قم تحت شیمی‌درمانی قرار گرفته اند، می‌باشد.

۲. مواد و روش‌ها

پس از دریافت کد اخلاق به شماره IR.MUQ.REC.1402.148 از دانشگاه علوم پزشکی قم، پرونده بیماران که در طول ۵ سال گذشته (۱۴۰۲-۱۳۹۷) در شهر قم به دلیل سرطان، دوره شیمی‌درمانی دریافت کرده بودند و اطلاعات آن‌ها در مرکز درمانی فرجاد در دسترس بود، مورد بررسی قرار گرفت. با هدف تعیین میزان بروز برونژ در فکین بیماران، تمام پرونده‌های بیماران واجد معیارهای ورود استخراج شد: سن بالای ۱۸ سال، ابتلا به سرطان، تکمیل حداقل یک دوره شیمی‌درمانی و رضایت از مشارکت در مطالعه. ابتلا به ناهنجاری‌های رشدی فک و صورت، تشعشع قبلی در نواحی سر و گردن، تومورهای استخوان فک و عدم رضایت از شرکت در مطالعه معیارهای خروج بود. برای کسب رضایت از بیماران، با تمامی افراد مورد مطالعه تماس گرفته شد و رضایت آن‌ها به صورت مکتوب اخذ گردید. سپس پرونده‌های باقیمانده، کدگذاری و نمونه‌های مورد مطالعه به شیوه تصادفی ساده انتخاب شد. پس از انتخاب بیماران، با توجه به اطلاعات موجود در پرونده، چک‌لیست از پیش‌ساخته توسط محقق تکمیل گردید. برای تعیین حجم نمونه، با توجه به تعیین بروز برونژ در بیماران سرطانی تحت شیمی‌درمانی طی ۵ سال گذشته در شهر قم از متغیر بروز برونژ در بیماران سرطانی تحت شیمی‌درمانی در برآورد حجم نمونه استفاده شد. بدین منظور از فرمول حجم نمونه برآورد نسبت در یک

¹ BRONJ

² MRONJ

³ AAOMS

در فک پایین، سینوس فک بالا و زیگوم در فک بالا) که منجر به شکستگی پاتولوژیک می‌شود، فیستول خارج دهانی، ارتباط oral antral/oral nasal یا استئولیز گسترش‌یافته به مرز تحتانی فک پایین و کف سینوس.

برای توصیف داده‌های کیفی از فراوانی و درصد و برای داده‌های کمی از میانگین و انحراف معیار استفاده شد. برای هر

$$n_0 = \frac{\left(z_{1-\frac{\alpha}{2}} + z_{1-\beta}\right)^2 \cdot p(1-p)}{(d)^2} = \frac{(1.96 + 0.84)^2 \cdot 0.066(1-0.066)}{(0.0132)^2} = 2773.70 \approx 2774$$

$$n = \frac{n_0}{1 + \frac{n_0}{N}} = \frac{2774}{1 + \frac{2774}{1000}} = 735.03 \approx 736$$

دو مقیاس اندازه‌گیری از جداول و نمودارهای توصیفی مناسب استفاده شد. در این پژوهش جهت مقایسه متغیرهای اصلی براساس متغیرهای دموگرافیک از آزمون‌های آماری استفاده شد. از آزمون شاپیروویلک و یا کلموگروف اسمیرنوف و از شاخص‌های کشیدگی و چولگی استفاده شد. در صورت برقراری فرض‌های مربوطه برای متغیرهای کمی از آزمون‌های t-مستقل، آنالیز واریانس و آزمون همبستگی اسپیرمن^۱ و جهت بررسی متغیرهای کیفی در صورت برقراری فرضیات از آزمون کای دو^۲ و در صورت عدم برقراری فرضیات از آزمون دقیق فیشر^۳ استفاده شد. نرم‌افزار مورد استفاده SPSS نسخه ۲۲ بود. سطح معناداری در تمام آزمون‌ها ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

۳. نتایج

مطالعه حاضر با هدف بررسی بروز برونژ در بیماران سرطانی تحت شیمی‌درمانی طی ۵ سال گذشته در شهر قم انجام گرفت. در این مطالعه ۷۴۹ بیماری موردبررسی قرار گرفتند که از این تعداد ۵۱۶ نفر (۶۸/۹ درصد) زن و ۲۳۳ نفر (۳۱/۱ درصد) مرد بودند. میانگین سن در بیماران موردبررسی ۱۳/۸۵ ± ۵۶/۰۵ سال بود. بیشترین فراوانی ابتلا به انواع سرطان در بیماران موردبررسی، مربوط به سرطان پستان با ۳۰۱ نفر (۴۰/۲ درصد) و میانگین مدت درمان در بیماران ۱/۱۲ ± ۰/۴۶ سال بود. از نظر داروی مصرفی در بیماران، بیشترین فراوانی مربوط به داروی آندرونیت با ۳۹۱ نفر

جامعه استفاده شده است. با در نظر گرفتن نسبت ۰/۰۶۶ که در مطالعه Hallmer ذکر شد^[۳۰]، توان ۸۰ درصد، سطح خطای ۰/۰۵ و d=۰/۰۱۳۲، با در نظر گرفتن ۱۰۰۰ پرونده موجود طی ۵ سال حداقل حجم نمونه براساس فرمول حجم نمونه محدود ۷۳۶ به‌دست آمد.

متغیرهای مورد مطالعه شامل سن، جنسیت، نوع تشخیص سرطان، وجود یا عدم وجود متاستاز، داروی شیمی‌درمانی مورد مصرف، دوز داروهای شیمی‌درمانی، میزان مصرف بیسفسفونات، داروهای ضد جذب و آنتی‌آنژیوتنیک و شدت برونژ بود. تشخیص برونژ در صورت وجود استخوان اکسپوز شده و نکروزه یا فیستول استخوانی مطرح شد. داده‌ها وارد نرم افزار آماری SPSS نسخه ۲۲ شد و با استفاده از آزمون‌های آماری مناسب، جداول و نمودارها توصیف شد. شدت برونژ طبق معیارهای ذکر شده در جدول ۱ مطابق با معیارهای انجمن چندملیتی مراقبت‌های حمایتی در سرطان/انجمن بین‌المللی انکولوژی دهان/انجمن انکولوژی بالینی آمریکا صورت پذیرفت^[۳۰].

جدول ۱: طبقه بندی شدت BRONJ

مرحله	علائم و نشانه‌ها
در خطر	در بیمارانی که از داروهای اصلاح‌کننده استخوان استفاده کرده‌اند، هیچ علامت و نشانه‌ای وجود ندارد.
خطر افزایش یافته	استخوان نکروزه یا فیستول که استخوان را سوراخ کند وجود ندارد؛ اما علائم، نشانه‌ها و تغییرات رادیوگرافی غیراختصاصی وجود دارد.
مرحله ۱	استخوان اکسپوز شده و نکروزه یا فیستول استخوانی وجود دارد و بیماران بدون علامت و بدون شواهدی از عفونت هستند.
مرحله ۲	استخوان اکسپوز شده و نکروزه یا فیستول استخوانی وجود دارد و بیماران دارای علامت و دارا یا فاقد درناژ چرکی هستند.
مرحله ۳	استخوان اکسپوز شده و نکروزه یا فیستول استخوانی وجود دارد و بیماران دارای علامت و عفونت به همراه کمتر یا بیشتر از موارد زیر هستند: استخوان اکسپوز شده و نکروزه که فراتر از ناحیه استخوان آلوئول گسترش می‌یابد (یعنی مرز تحتانی و راموس

¹ Spearman correlation

² Chi-square test

³ Fisher exact test

(۵۲/۲ درصد) بود. همچنین ۶۰۹ نفر (۸۱/۳ درصد) از بیماران مصرف بیسفسفونات و ۱۴۰ نفر (۱۸/۷ درصد) مصرف داروهای ضد جذب و آنتی‌آزپیوژنیک داشتند. ۴۵ نفر (۶ درصد) متاستاز داشتند. میزان بروز برونژ در بیماران مورد بررسی ۵۸ نفر (۷/۷ درصد) بود.

در بررسی ارتباط بروز برونژ با سن، جنسیت، نوع سرطان، وجود یا عدم وجود متاستاز و داروی شیمی‌درمانی ارتباط معناداری مشاهده نشد. در مقابل در بررسی ارتباط بروز برونژ با شدت بیماری و محل ایجاد برونژ ارتباط معنادار مشاهده شد.

جدول ۲ فراوانی نوع سرطان در افراد مورد بررسی را نشان می‌دهد. براساس نتایج به‌دست‌آمده بیشترین فراوانی مربوط به سرطان پستان با ۳۰۱ نفر (۴۰/۲ درصد) بود. میانگین مدت درمان در افراد مورد بررسی $1/12 \pm 0/46$ سال و کمترین و بیشترین مدت درمان به ترتیب یک ماه و سه سال و هشت ماه بود.

جدول ۳: فراوانی داروی مورد استفاده در افراد مورد بررسی

داروی مورد استفاده	تعداد	درصد
آلندرونیت	۳۹۱	۵۲/۲
بواسیزامب	۴۶	۶/۱
ستوکسی‌مب	۱۲	۱/۶
تراستوزوماب	۷۸	۱۰/۴
زولدرونیک‌اسید	۲۱۸	۲۹/۱
ریتوکسی‌مب	۴	۰/۵
بیسفسفونات	۶۰۹	۸۱/۳
مجموع	۷۴۹	۱۰۰

جدول ۳ فراوانی داروی مورد استفاده در افراد مورد بررسی را نشان می‌دهد. براساس نتایج به‌دست‌آمده بیشترین فراوانی مربوط به داروی آلندرونیت با ۳۹۱ نفر (۵۲/۲ درصد) بود. از بین ۷۴۹ نفر مورد بررسی، ۶۰۹ نفر (۸۱/۳ درصد) مصرف بیسفسفونات و ۱۴۰ نفر (۱۸/۷ درصد) مصرف داروهای ضد جذب و آنتی‌آزپیوژنیک داشتند.

براساس نتایج به‌دست‌آمده ۴۵ نفر (۶ درصد) متاستاز داشته و ۵۸ نفر (۷/۷ درصد) برونژ داشتند. شدت برونژ در افراد مورد بررسی نشان داد بیشترین فراوانی مربوط به مرحله ۱ با ۲۶ نفر (۴۴/۸ درصد) بود.

نتایج تعیین و مقایسه ارتباط بروز برونژ در بیماران شیمی‌درمانی طی ۵ سال گذشته با جنسیت نشان می‌دهد که بروز برونژ در مردان و زنان مورد بررسی تفاوت معنادار وجود نداشت ($P=0/999$). همچنین نتایج تعیین و مقایسه ارتباط بروز برونژ در بیماران شیمی‌درمانی طی ۵ سال گذشته با سن نشان می‌دهد که میانگین سن در دو رده مورد بررسی تفاوت معناداری را نشان نداد ($P=0/720$).

جدول ۲: فراوانی نوع سرطان در افراد مورد بررسی

نوع سرطان	تعداد	درصد
پستان	۳۰۱	۴۰/۲
رکتوم	۶۱	۸/۱
پروستات	۳۷	۴/۹
کلون	۳۸	۵/۱
دهانه‌رحم	۳۱	۴/۱
استخوان	۵۱	۶/۸
مری	۲۹	۳/۹
مغز	۲۹	۳/۹
نای	۱۷	۲/۳
ریه	۱۴	۱/۹
معهده	۱۴	۱/۹
غددلنفای	۱۱	۱/۵
ساکروم	۱۱	۱/۵
مثانه	۱۰	۱/۳
کبد	۱۰	۱/۳
هوکچین (غددلنفای)	۹	۱/۲
نازوفارنکس	۹	۱/۲
اندومتریوما (رحم)	۵	۰/۷
تخمدان	۵	۰/۷
زبان	۵	۰/۷
پوست	۳	۰/۴
اسپاینال	۳	۰/۴
چشم و گوش	۳	۰/۴
پانکراس	۳	۰/۴
کلیه	۳	۰/۴
سایر	۳۷	۴/۹
مجموع	۵۸	۱۰۰

جدول ۴: تعیین و مقایسه ارتباط بروز برونژ در بیماران شیمی‌درمانی با نوع سرطان

نوع سرطان	BRONJ		آماره آزمون a	معناداری
	خیر تعداد (درصد)	بله تعداد (درصد)		
پستان	۲۷۶ (۳۹/۹)	۲۵ (۴۳/۱)	۱۵/۵۲	۰/۹۲۸
رکتوم	۵۸ (۸/۴)	۳ (۵/۲)		
پروستات	۳۳ (۴/۸)	۴ (۶/۹)		
کلون	۳۵ (۵/۱)	۳ (۵/۲)		
کراویکس	۲۹ (۴/۲)	۲ (۳/۴)		
بون	۴۶ (۶/۷)	۵ (۸/۶)		
مغز	۲۴ (۳/۵)	۵ (۸/۶)		
مثانه	۹ (۱/۳)	۱ (۱/۷)		
مری	۲۶ (۳/۸)	۳ (۵/۲)		
نای	۱۷ (۲/۵)	۰ (۰)		
ریه	۱۳ (۱/۹)	۱ (۱/۷)		
غددلنفاوی	۱۰ (۱/۴)	۱ (۱/۷)		
کبد	۹ (۱/۳)	۱ (۱/۷)		
اندومتریوم	۵ (۰/۷)	۰ (۰)		
هوگچین لینفوما (غددلنفاوی)	۹ (۱/۳)	۰ (۰)		
معه	۱۴ (۲)	۰ (۰)		
ساکروم	۱۱ (۱/۶)	۰ (۰)		
تخمدان	۵ (۰/۷)	۰ (۰)		
زبان	۵ (۰/۷)	۰ (۰)		
نازوفارنکس	۸ (۱/۲)	۱ (۱/۷)		
پوست	۳ (۰/۴)	۰ (۰)		
اسپاینال	۳ (۰/۴)	۰ (۰)		
چشم و گوش	۳ (۰/۴)	۰ (۰)		
پانکراس	۳ (۰/۴)	۰ (۰)		
کلیه	۲ (۰/۳)	۱ (۱/۷)		
سایر	۳۵ (۵/۱)	۲ (۳/۴)		

a. Pearson Chi-Square

جدول ۴ نتایج تعیین و مقایسه ارتباط بروز برونژ در بیماران شیمی‌درمانی طی ۵ سال گذشته با نوع سرطان را نشان می‌دهد. براساس نتایج به‌دست‌آمده، بروز برونژ در نوع سرطان موردبررسی تفاوت آماری معنادار نداشت ($P=0/928$).

نتایج نشان می‌دهد که بروز برونژ در وجود یا عدم‌وجود متاستاز ($P=0/383$)، داروهای شیمی‌درمانی مورداستفاده ($P=0/088$)، مصرف یا عدم‌مصرف بیس‌فسفونات ($P=0/999$) و در مصرف یا عدم‌مصرف داروهای ضدجذب و آنتی‌آزتیوژنیک ($P=0/999$) تفاوت آماری معنی‌داری را نشان نداد.

نتایج تعیین و مقایسه ارتباط بروز برونژ در بیماران شیمی‌درمانی طی ۵ سال گذشته با شدت نشان می‌دهد بین بروز و شدت برونژ تفاوت معناداری مشاهده شد ($P<0/001$)؛ به‌طوری‌که با افزایش مرحله بیماری (مرحله ۱ (۴۴/۸)، مرحله ۲ (۳۲/۸)، مرحله ۳ (۲۲/۴))، بروز برونژ کاهش می‌یابد.

نتایج تعیین و مقایسه ارتباط بروز برونژ در بیماران شیمی‌درمانی طی ۵ سال گذشته با محل ایجاد برونژ نشان می‌دهد که بروز برونژ در محل ایجاد برونژ تفاوت آماری معناداری داشت ($P<0/001$).

۴. بحث و نتیجه‌گیری

مطالعه حاضر با هدف بررسی بروز برونژ در بیماران سرطانی تحت شیمی‌درمانی طی ۵ سال گذشته در شهر قم انجام گرفت. در این مطالعه ۷۴۹ بیمار، موردبررسی قرار گرفتند. میانگین سن بیماران موردبررسی $56/05 \pm 13/85$ سال بود. بیشترین فراوانی ابتلا از نظر نوع سرطان، مربوط به سرطان پستان با ۳۰۱ نفر بود و میانگین مدت درمان در بیماران موردبررسی $1/12 \pm 0/46$ سال برآورد شد. از نظر

داروی مصرفی در بیماران، بیشترین فراوانی مربوط به دارو آلندرونیت با ۳۹۱ نفر بود. ۶۰۹ نفر از بیماران مصرف بیسفسفونات و ۱۴۰ نفر مصرف داروهای ضد جذب و آنتی‌آزپیوژنیک و ۴۵ نفر متاستاز داشتند. میزان بروز برونژ در بیماران مورد بررسی ۵۸ نفر بود.

در مطالعه Hallmer و همکاران (۲۰۲۰) که با هدف تعیین آینده‌نگر بروز استئونکروز فک مرتبط با دارو (MRONJ) و تعریف عوامل خطر در بیماران مبتلا به سرطان سینه‌ی متاستاتیک تحت درمان با زولدرونیک اسید و/یا دنوزوماب انجام شد، ۱۶ بیمار در طول ۷۷ ماه مطالعه ایجاد شد؛ از نظر درصد بروز (۰/۷/۷) همسو با مطالعه حاضر بود. اگرچه توجه به این نکته ضروری است که در مطالعه حاضر، انواع سرطان‌ها یا به عبارتی طیف وسیعی از سرطان‌ها مورد بررسی قرار گرفت. در مطالعه دیگری Kajizono و همکاران (۲۰۱۵) به بررسی بروز و عوامل خطر استئونکروز فک در بیماران سرطانی پیشرفته پس از درمان با زولدرونیک اسید یا دنوزوماب پرداختند. نتایج مطالعه آن‌ها نشان داد که ۱۳ نفر از ۱۵۵ بیمار به MRONJ مبتلا بودند^[۳۳] که با نتایج مطالعه حاضر همسو می‌باشد.

در مطالعه حاضر از ۵۸ فرد مبتلا به MRONJ، ۲۶ نفر در مرحله اول، ۱۹ نفر در مرحله دوم و ۱۳ نفر در مرحله سوم بودند. در بررسی ارتباط بروز MRONJ با سن و جنسیت ارتباط معناداری مشاهده نشد؛ بدین معنی که در پژوهش حاضر لزوماً با افزایش سن میزان بروز برونژ افزایش نمی‌یابد و اساساً ارتباط مستقیمی وجود ندارد. همچنین جنسیت در تعیین بروز برونژ جزء عوامل اثرگذار نمی‌باشد و عملاً ارتباط معناداری یافت نشد. مطالعه Ciobanu و همکاران (۲۰۲۳) با هدف تعیین اهمیت عوامل خطر در ایجاد استئونکروز فک مرتبط با دارو در بیماران سرطانی که درمان با زولدرونیک اسید برای متاستازهای استخوانی دریافت می‌کردند، انجام شد. نتایج مطالعه آن‌ها نشان داد که مدت درمان و شیمی‌درمانی از عوامل خطر در بروز برونژ می‌باشد^[۳۰] که با مطالعه حاضر هم‌راستا می‌باشد. نتایج مطالعه Marcianò و همکاران (۲۰۲۱) نشان داد که سرطان سینه، مولتیپل میلوما و پروستات در مقایسه با سرطان ریه خطر بیشتری ایجاد می‌کنند^[۲۹]. در مطالعه حاضر نیز بیشترین بروز برونژ در سرطان‌های سینه و پروستات دیده شد. مطالعه‌ی Ikesue و همکاران (۲۰۲۱) نشان داد که درمان دنوزوماب، درمان ZA-to-denosumab، کشیدن دندان پس از شروع ZA یا denosumab و استفاده هم‌زمان از عوامل ضد رگ‌زایی از جمله عوامل خطر اصلی برای

MRONJ بودند^[۳۱]. در مطالعه حاضر نیز داروهای آنتی‌آزپیوژنیک و زولدرونیک در بروز برونژ موثر بوده‌اند. Hallmer و همکاران (۲۰۲۰) مطالعه‌ای با هدف تعیین آینده‌نگر بروز استئونکروز فک مرتبط با دارو (MRONJ) و تعریف عوامل خطر در بیماران مبتلا به سرطان سینه متاستاتیک تحت درمان با زولدرونیک اسید و/یا دنوزوماب انجام دادند؛ از ۲۴۲ بیمار، طی ۷۷ ماه در ۱۶ بیمار، MRONJ ایجاد شد^[۳۲] که نتایج در راستای نتایج مطالعه حاضر بود. اما در مطالعه Feng و همکاران (۲۰۲۱) که با هدف شناسایی عوامل خطر بالینی مرتبط با MRONJ شدید (مرحله ۳) انجام شد، سن کمتر از ۶۵ سال به عنوان یک متغیر معنادار گزارش شد^[۳۴] که با مطالعه ما همخوانی ندارد؛ چراکه در مطالعه حاضر ارتباط معناداری بین سن و بروز برونژ یافت نشد. علت این امر می‌تواند وابسته به این موضوع باشد که در مطالعه ما سه مرحله‌ی بیماری اما در مطالعه Feng و همکاران تنها افراد مرحله‌ی شدید (سه) مورد بررسی قرار گرفتند. این نتایج می‌تواند بیانگر این باشد که مرحله‌ی بیماری می‌تواند بر متغیرهای موثر بر بروز تأثیرگذار باشد؛ گرچه نیاز به مطالعات بیشتر در این زمینه ضروری به نظر می‌رسد. همچنین طراحی مطالعه‌ای که به‌طور مجزا اثر مرحله‌ی بیماری را بررسی کند نیز مفید خواهد بود.

در مطالعه حاضر ارتباط معناداری بین نوع سرطان با بروز بیماری مشاهده نشد. هرچند در مطالعه ما تعداد سرطان‌های مورد بررسی بیشتر از ۲۵ مورد بود که باتوجه به حجم نمونه بیماران مورد بررسی، آزمون توانمندی در تعیین نوع اثر سرطان بر بروز بیماری نمی‌تواند مؤثر باشد. همچنین در بررسی ارتباط بین بروز MRONJ با وجود یا عدم وجود متاستاز ارتباط معناداری مشاهده نشد. نتایج مطالعات مختلف^[۳۲-۳۴] همسو با مطالعه حاضر بود. در بررسی ارتباط بین بروز MRONJ با داروی شیمی‌درمانی نیز ارتباط آماری معناداری مشاهده نشد. در مطالعات متعدد نیز این نتیجه گزارش شده است^[۲۹،۳۲،۳۳]. اگرچه در برخی مطالعات از جمله Marcianò و همکاران (۲۰۲۱)، اثر داروی Zoledronic acid معنادار بود^[۲۹]. بنابراین بررسی اثر دارو نیاز به مطالعات دقیق‌تری از جمله کارآزمایی بالینی دارد. در مطالعه حاضر بین بروز BRONJ با مصرف بیسفسفونات و داروهای ضد جذب و آنتی‌آزپیوژنیک ارتباط معناداری مشاهده نشد؛ نتایج مطالعات متعدد^[۳۲-۳۴] هم‌راستا با مطالعه ما بود.

در مطالعه حاضر بین بروز BRONJ با شدت بیماری ارتباط آماری معناداری مشاهده شد؛ به‌طوری‌که با افزایش

بررسی متغیرهای موثر بر بروز این بیماری پرداخته شود.

تشکر و قدردانی

از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی قم و تمامی افراد شرکت کننده در تحقیق، صمیمانه تشکر و قدردانی می‌گردد.

ملاحظات اخلاقی:

این پژوهش با کد IR.MUQ.REC.1402.148 در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی قم مورد تأیید قرار گرفته است.

سهم نویسندگان:

تمامی نویسندگان، امور مربوط به مقاله و پیگیری‌های آن را برعهده داشته‌اند.

حمایت مالی:

این تحقیق هیچ‌گونه کمک مالی از سازمان‌های تأمین مالی در بخش عمومی، تجاری یا غیرانتفاعی دریافت نکرده است.

تضاد منافع:

در این مطالعه، هیچ‌گونه تضاد منافی بین نویسندگان وجود ندارد.

شدت (مرحله‌ی بیماری)، بروز BRONJ کاهش می‌یافت. در مطالعه Petrovic و همکاران (۲۰۱۹) که با هدف توصیف ویژگی‌های بیماران مبتلا به MRONJ، شناسایی عوامل مرتبط با توسعه MRONJ، و بررسی متغیرهای مرتبط با نتیجه مطلوب انجام شد؛ مراحل I، II و III به ترتیب در ۹، ۵ و ۱۸ بیمار تأیید شد^[۳۵]. بنابراین با افزایش مرحله بیماری، میزان بروز کاهش یافت که همسو با مطالعه ما بود. همچنین در مطالعه حاضر بین بروز BRONJ در بیماران شیمی‌درمانی طی ۵ سال گذشته با محل ایجاد BRONJ ارتباط معناداری مشاهده شد. خلف بالا و خلف پایین هر دو با ۳۱٪ بالاترین بروز BRONJ را داشتند. در مطالعه Sahin و همکاران (۲۰۱۹)، بروز بیماری فک پایین ۳۰٪ گزارش شد^[۳۶] که با مطالعه حاضر همراستا می‌باشد.

در مطالعه حاضر، میزان بروز BRONJ در بیماران موردبررسی ۷/۷٪ بود که این بروز براساس شدت BRONJ و ناحیه آن می‌تواند متفاوت باشد. همچنین میزان بروز برونژ در ناحیه خلفی فکین نسبت به سایر نواحی فک‌ها، بیشتر بود. با توجه به بروز پایین این بیماری، پیشنهاد می‌شود در مطالعات آینده به بررسی ارتباط بروز بیماری با متغیرهای زمینه‌ای و اصلی پرداخته شود. همچنین پیشنهاد می‌شود که با طراحی مطالعات دقیق‌تری ازجمله مطالعات مورد-شاهد و کوهورت به

References

- [1]. 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. Journal of oral and maxillofacial surgery. 2014;56.1938(10):72. DOI: 10.1016/j.joms.2022.02.008.
- [2]. Migliorati CA, Saunders D, Conlon MS, Ingstad HK, Vaagen P, Palazzolo MJ, et al. Assessing the association between bisphosphonate exposure and delayed mucosal healing after tooth extraction. The Journal of the American Dental Association. 2013;144(4):406-14. DOI: 10.14219/jada.archive.2013.0134.
- [3]. Migliorati CA, Schubert MM, Peterson DE, Seneda LM. Bisphosphonate- associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone: an emerging oral complication of supportive cancer therapy. Cancer. 2005;104(1):83-93. https://doi.org/10.1002/cncr.21130.
- [4]. Ficarra G, Beninati F, Rubino I, Vannucchi A, Longo G, Tonelli P, et al. Osteonecrosis of the jaws in periodontal patients with a history of bisphosphonates treatment. Journal of clinical periodontology. 2005;32(11):1123-8. DOI: 10.1111/j.1600-051X.2005.00842.x.
- [5]. Russell RGG. Bisphosphonates: the first 40 years. Bone. 2011;49(1):2-19. DOI: 10.1016/j.bone.2011.04.022.
- [6]. Carmen Gabriela S, Bologa E, Boişteanu O, Lorina Platon A, Ovidiu Stelea S, Luminiţ a Geleşu G, et al. "Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: A 10-Year Analysis of Risk Factors and Clinical Outcomes. Journal of Clinical Medicine. 2025; 14, (13) 4445. https://doi.org/10.3390/jcm14134445.
- [7]. Spanou A, Lyritis G, Chronopoulos E, Tournis S. Management of bisphosphonate- related osteonecrosis of the jaw: a literature review. Oral diseases. 2015;21(8):927-36. DOI: 10.1111/odi.12333.
- [8]. McClung MR. Bisphosphonates. Endocrinology and metabolism clinics of North America. 2003;32(1):253. DOI: 10.1016/S0889-8529(02)00079-8.
- [9]. De Rosa G, Misso G, Salzano G, Caraglia M. Bisphosphonates and cancer :what opportunities from nanotechnology? Journal of drug delivery. 2013;2013. https://doi.org/10.1155/2013/637976.
- [10]. Landesberg R, Eisig S, Fennoy I, Siris E. Alternative indications for bisphosphonate therapy. Journal of oral and maxillofacial surgery. 2009;67(5):27-34. DOI: 10.1016/j.joms.2008.12.006.
- [11]. Body J, Mancini I. Bisphosphonates for cancer patients: why, how, and when? Supportive care in cancer. 2002;10:399-407. DOI: 10.1007/s005200100292.
- [12]. Drake MT, Clarke BL, Khosla S, editors. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. Mayo Clinic Proceedings; 2008: Elsevier. DOI: 10.4065/83.9.1032.
- [13]. Diel I, Ansorge S, Hohmann D, Giannopoulou C, Niepel D, Intorcia M. Real-world use of denosumab and

- bisphosphonates in patients with solid tumours and bone metastases in Germany. Supportive Care in Cancer. 2020;28:5223-33. DOI: 10.1007/s00520-020-05357-5.
- [14]. Hernandez RK, Adhia A, Wade SW, O'Connor E, Arellano J, Francis K, et al. Prevalence of bone metastases and bone-targeting agent use among solid tumor patients in the United States. Clinical epidemiology. 2015;335-45. DOI: 10.2147/CLEP.S85496.
- [15]. Shibahara T, Morikawa T, Yago K, Kishimoto H, Imai Y, Kurita K. National survey on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in Japan. Journal of oral and maxillofacial surgery. 2018;76(10):2105-12. DOI: 10.1016/j.joms.2018.04.009.
- [16]. Barasch A, Cunha-Cruz J, Curro F, Hujoel P, Sung A, Vena D, et al. Risk factors for osteonecrosis of the jaws: a case-control study from the CONDOR dental PBRN. Journal of dental research. 2011;90(4):439-44. DOI: 10.1177/0022034510397196.
- [17]. Kos M. Incidence and risk predictors for osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. Archives of Medical Science. 2015;11(2):319-24. DOI: 10.5114/aoms.2015.50964.
- [18]. Kuroshima S, Sasaki M, Nakajima K, Tamaki S, Hayano H, Sawase T. Prevalence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw-like lesions is increased in a chemotherapeutic dose-dependent manner in mice. Bone. 2018;116:112-117. DOI: 10.1016/j.bone.2018.05.001.
- [19]. Assael LA. Oral bisphosphonates as a cause of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: clinical findings, assessment of risks, and preventive strategies. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. 2009;67(5):35-43. DOI: 10.1016/j.joms.2009.01.003.
- [20]. Lerman MA, Xie W, Treister NS, Richardson PG, Weller EA, Woo S-B. Conservative management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: staging and treatment outcomes. Oral oncology. 2013;49(9):977-83. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2013.05.012>.
- [21]. Ruggiero SL, Dodson TB, Aghaloo T, Carlson ER, Ward BB, Kademani D. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on medication-related osteonecrosis of the jaw-2022 update. Journal of oral and maxillofacial surgery. 2022. DOI: 10.1016/j.joms.2022.02.008.
- [22]. Magopoulos C, Karakinaris G, Telioudis Z, Vahtsevanos K, Dimitrakopoulos I, Antoniadis K, et al. Osteonecrosis of the jaws due to bisphosphonate use. A review of 60 cases and treatment proposals. American journal of otolaryngology. 2007;28(3):158-63. DOI: 10.1016/j.amjoto.2006.08.004.
- [23]. Montebugnoli L, Felicetti L, Gissi DB, Pizzigallo A, Pelliccioni GA, Marchetti C. Bisphosphonate-associated osteonecrosis can be controlled by nonsurgical management. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology. 2007;104(4):473-7. DOI: 10.1016/j.tripleo.2007.01.008.
- [24]. Fliefel R, Tröltzsch M, Kühnisch J, Ehrenfeld M, Otto S. Treatment strategies and outcomes of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) with characterization of patients: a systematic review. International journal of oral and maxillofacial surgery. 2015;44(5):568-85. DOI: 10.1016/j.ijom.2015.01.026.
- [25]. Stübinger S, Dissmann JP, Pinho NC, Saldamli B, Seitz O, Sader R. A preliminary report about treatment of bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw with Er: YAG laser ablation. Lasers in Surgery and Medicine :The Official Journal of the American Society for Laser Medicine and Surgery. 2009;41(1):26-30. DOI: 10.1002/lsm.20730.
- [26]. Vescovi P, Manfredi M, Merigo E, Meleti M, Fornaini C, Rocca J-P, et al. Surgical approach with Er: YAG laser on osteonecrosis of the jaws (ONJ) in patients under bisphosphonate therapy (BPT). Lasers in medical science. 2010;25:101-13. DOI: 10.1002/lsm.20730.
- [27]. Goker F, Donati G, Grecchi F, Sparaco A, Ghezzi M, Rania V, et al. Treatment of BRONJ with ozone/oxygen therapy and debridement with piezoelectric surgery. European Review for Medical and Pharmacological Sciences. 2020;24(17):9094-103. DOI: 10.26355/eurev_202009_22855.
- [28]. Gul S, Dar J, Shah AA, Bashir S, Banoo N. Different treatment modalities of BRONJ: Our clinical experience. Journal of Advanced Medical and Dental Sciences Research. 2020;8(9):225-8. DOI: 10.21276/jamdsr.
- [29]. Marciàno A, Ingrassiotta Y, Isgrò V, L'Abbate L, Foti SS, Picone A, et al. Cancer patients at risk for medication-related osteonecrosis of the jaw. A case and control study analyzing predictors of MRONJ onset. Journal of Clinical Medicine. 2021;10(20):4762. DOI: 10.3390/jcm10204762.
- [30]. Ciobanu GA, Camen A, Ionescu M, Vlad D, Munteanu CM, Gheorghiu MI, et al. Risk Factors for Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw – A Binomial Analysis of Data of Cancer Patients from Craiova and Constanta Treated with Zoledronic Acid. Journal of Clinical Medicine. 2023;12(11):3747. DOI: 10.3390/jcm12113747.
- [31]. Ikesue H, Doi K, Morimoto M, Hirabatake M, Muroi N, Yamamoto S, et al. Switching from zoledronic acid to denosumab increases the risk for developing medication-related osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases. Cancer Chemotherapy and Pharmacology. 2021;87:871-7. Doi: 10.1007/s00280-021-04262-w.
- [32]. Hallmer F, Bjarnadottir O, Götrick B, Malmström P, Andersson G. Incidence of and risk factors for medication-related osteonecrosis of the jaw in women with breast cancer with bone metastasis: a population-based study. Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology. 2020;130(3):252-7. DOI: 10.1007/s00784-021-04261-4.
- [33]. Kajizono M, Sada H, Sugiura Y, Soga Y, Kitamura Y, Matsuoka J, et al. Incidence and Risk Factors of Osteonecrosis of the Jaw in Advanced Cancer Patients after Treatment with Zoledronic Acid or Denosumab: A Retrospective Cohort Study. Biol Pharm Bull. 2015;38(12):1850-5. doi: 10.1248/bpb.b15-00385. PMID: 26632176.
- [34]. Feng Z, An J, Zhang Y. Factors influencing severity of medication-related osteonecrosis of the jaw: a retrospective study. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. 2021;79(8):168. ^{٨-٢}. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2020.12.045>.
- [35]. Petrovic M, Jelovac DB, Antic S, Antunovic M, Lukic N, Sabani M, et al. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws: Two Center Retrospective Cohort Studies. Biomed Res Int. 2019 Mar 18;2019:8345309. doi: 10.1155/2019/8345309. PMID: 31011580; PMCID: PMC6442486.
- [36]. Sahin, O. Medication-related osteonecrosis of the jaw: A survey of knowledge, practices and opinions of dentists. Ann Med Res 2020;27(9):2421-7. DOI: 10.5455/annalsmedres.2020.03.259.