

Bisfosfonata Bağlı Osteonekroz: Olgu Sunumu ve Literatür Derlemesi

Bisphosphonate Associated Osteonecrosis: Case Report and Review of the Literature

Candan EFEÖĞLU,^a
Erdoğan ÇETİNGÜL,^a
Hüseyin KOCA,^a
Taha ÜNAL^b

^aAğız Diş Çene Hastalıkları Cerrahisi AD,
^bPatoloji BD,
Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi,
İzmir

Geliş Tarihi/Received: 03.04.2009
Kabul Tarihi/Accepted: 30.06.2009

*Bu çalışmanın içeriğinin bir kısmı,
Türk Oral Maksillofasial Cerrahi
Derneğinin 14. Uluslararası Kongresi (31
Mayıs-4 Haziran 2007)'nde
tebliğ olarak sunulmuştur.*

Yazışma Adresi/Correspondence:
Candan EFEÖĞLU
Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi,
Ağız Diş Çene Hastalıkları Cerrahisi AD,
İzmir,
TÜRKİYE/TURKEY
cefeoglu@yahoo.com

ÖZET Bisfosfonata bağlı osteonekroz, bisfosfonat kullanan hastaların bazılarında, sadece mandibula ve maksillada görülen kronik yumuşak doku yarası ve kemik nekrozu ile karakterizedir. Genel olarak, ağız yoluyla alınan bisfosfonatlar osteoporoz ve paget tedavisinde, parenteral olanlar ise malign primer kemik tümörlerinde ve kemik metastazlarında kullanılmaktadır. Malinite nedeni ile bisfosfonat tedavisi gören olguların yaklaşık %5-10'unda osteonekroz geliştiği bildirilmiştir. İlk kez 2003 yılında tanımlanmış olan bu rahatsızlığın patogenezi aydınlatmaya yönelik araştırmalar devam etmekte olup, tedavisinde konservatif ve/veya cerrahi tedavi yaklaşımları denlenmektedir. İyileşmenin gerçekleşmediği olgularda, enfeksiyon ve ağrıyı baskılamaya çalışmaktan başka bir seçenek bulunmamaktadır. Bu olgu sunumunda, prostat kanseri ve kemik metastazı nedeni ile zoledronik asit kullanan 86 yaşındaki bir olguda, odontojen enfeksiyonun tedavisinden sonra ortaya çıkan bisfosfonata bağlı osteonekrozun klinik seyri, almış olduğumuz önlemler ve diğer güncel tedavi yaklaşımları tartışılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Bisfosfonatlar; osteonekroz; çene; mandibula; maksilla

ABSTRACT Bisphosphonate associated osteonecrosis is characterized by a bisphosphonate associated osteonecrosis is characterized by a chronic soft tissue wound and bone necrosis exclusive to the jaws of a fraction of patients taking bisphosphonates. Oral bisphosphonates are used in the treatment of osteoporosis and paget's disease, where as injectable ones are used in the hypercalcemia of malignancy. Bisphosphonate associated osteonecrosis is seen in 5-10% of cancer patients taking bisphosphonates. Bisphosphonate associated osteonecrosis was first reported in 2003. There is an ongoing research to illuminate the pathogenesis of the disease and clinical reports mainly focus on various conservative and surgical treatment modalities. Failure of the treatment necessitates prescription of analgesics regularly and antibiotics when necessary to suppress pain and infection. In this case report, management of an odontogenic infection followed by the occurrence of bisphosphonate associated osteonecrosis in an 86 years old patient treated with zoledronic acid for his metastasized prostate cancer is reported. The aetiology, the pathogenesis and various treatment options of the disease are discussed in the light of current literature.

Key Words: Diphosphonates; osteonecrosis; jaw; mandibula; maxilla

Türkiye Klinikleri J Dental Sci 2010;16(3):257-67

Normal şartlar altında osteoklast, osteoblast ve osteosit gibi kemik hücreleri, diş çekimi veya odontojen enfeksiyonlar ile birlikte görülen inflamasyon sırasında veya bundan bağımsız olarak aktive olarak yeniden şekillenmeyi sağlarlar. Ancak osteoporozis, kanserin kemiğe metastazı, multipl miyelom ve paget gibi hastalıklarda kullanılabilen bisfosfonatlar, kemik hücrelerinin arasındaki dengeyi değiştirerek kemiğin yaralanmaya olan fizyolojik yanıtını ve yeniden şekillenmeyi bozabilirler.^{1,2}

Genel olarak, oral yolla alınan bisfosfonatlar osteoporoz ve paget tedavisinde, parenteral olanlar ise malign primer kemik tümörlerinde ve kemik metastazlarında kullanılmaktadır.

Bisfosfonata bağlı osteonekroz, baş-boyun bölgesinden radyoterapi almamış, bisfosfonat kullanmış olan veya kullanmaya devam eden bir hastanın mandibulasında ve/veya maksillasında, uygun müdahaleye rağmen 8-12 haftadan daha uzun sürede iyileşmeyen bir yara ve kemiğin açığa çıkması ile karakterizedir.²⁻⁵

Bisfosfonata bağlı osteonekroz, ilk kez 2003 yılında Marx⁶ tarafından intravenöz (IV) bisfosfonat (pamidronat ve zoledronat) kullananlarda, mandibüler ve/veya maksiller kemiğin açığa çıkması ve ağrı ile karakterize 36 hastadan oluşan olgu raporu ile tanımlanmıştır. Bunu benzer yayınlar takip etmiştir.⁷⁻¹⁵ Ayrıca, osteoporoz tedavisinde uzun süreli oral bisfosfonat kullanımına bağlı olarak ortaya çıkan osteonekroz olguları da bildirilmiştir.^{9,16}

Son zamanlarda yapılmış bir çalışmaya göre, yayınlanmış olan 625 bisfosfonata bağlı osteonekroz olgusunun %43'ü zoledronat; %27'si pomedronat; %23'ü bu iki ilacın her ikisini birden kullanan hastalarda görülmüş ve diğer bisfosfonatlar bunları takip etmiştir.¹⁷ Ayrıca bildirilmiş olan olguların yaklaşık %95'i bir malignite nedeni ile tedavi görürken, %5'inin osteoporoz tedavisi aldığı bildirilmiştir.^{17,18}

Yedi bin beş yüz hastayı içeren bir çalışmada, malignite nedeni ile bisfosfonat tedavisi gören olguların yaklaşık %5'inde osteonekroz geliştiği gösterilirken,¹⁷ başka retrospektif çalışmalarda ise bu oran %10¹⁹ ve %10.5²⁰ olarak bildirilmiştir. Osteonekroz, bisfosfonat kullanımına başladıktan sonra ilk 6 ay içerisinde ortaya çıkabileceği gibi, 60 ay sonrasına kadar da görülebilir ve risk IV infüzyon sayısı ile orantılı olarak artmaktadır.^{4,21-23} Prostat kanseri ve kemik metastazı olan 43 olgunun, 16 ay boyunca prospektif olarak takip edildiği bir çalışmada, osteonekroz insidansı %18.6 olarak bulunmuştur.²⁴ Osteonekroz insidansının diğer çalışmalara göre yüksek çıkması, çalışmanın prospektif oluşuna ve kapsamlı dental muayeneye bağlanmıştır.²⁴

Osteoporoz nedeni ile oral bisfosfonat kullanan hastalarda, bisfosfonata bağlı osteonekroz gö-

rülme insidansı yaklaşık olarak yılda 1/100.000 olarak bildirilmiş, ancak bisfosfonat kullanımından bağımsız olarak da osteonekroz gelişebileceğinden, bu riskin normal popülasyondan farklı olmayabileceği de ilave edilmiştir.^{4,5} Bunun yanında oral bisfosfonat kullanımına bağlı olarak osteonekroz gelişmiş olan 30 olgunun %50'si kendiliğinden gelişirken, %50'sinin de küçük bir ağız içi cerrahi girişiminin ardından ortaya çıktığı bildirilmiştir.²⁵

Bu olgu sunumunda, 21 ay boyunca izlemiş olduğumuz prostat kanseri ve lumbal vertebralara kemik metastazı olan bir hastada, zoledronik asit kullanımına bağlı olarak mandibülada gelişen osteonekrozun tedavisinde izlediğimiz yol özetlenerek, bu hastalığın etiyopatogenezi ve çağdaş tedavi yaklaşımları tartışılmıştır. Amacımız, meslektaşlarımızın bisfosfonata bağlı osteonekroz ile ilgili bilgilerini güncellemek ve son yıllarda görülme sıklığı artan bu rahatsızlığın yeterince tanınmasına katkıda bulunmaktır.

OLGU SUNUMU

Seksen altı yaşındaki erkek hasta, sol yanağında şişlik ve ağızda kötü tat duyusu ile kliniğimize başvurmuştur. Hastanın tıbbi hikâyesinde 15 yıl önce miyokard infarktüsü geçirdiği, 4 yıl önce prostat kanseri teşhisi konup bunun eksize edildiği, 2 yıl önce de lumbal vertebralara metastaz gerçekleştiği



RESİM 1: İlk muayenedeki görünüş ve sol retromalar bölgedeki diş eti hiperplazisi.

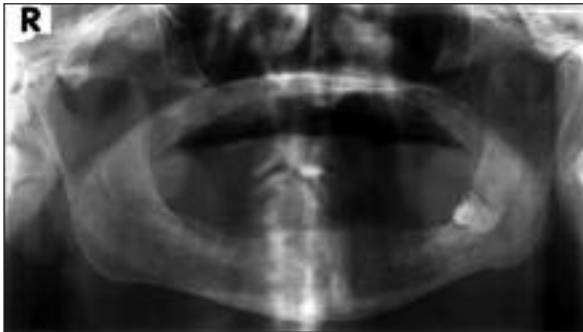
saptanmıştır. Tedavisinde aylık infüzyonlar halinde 24 ay boyunca zoledronik asit kullanıldığını, ancak kliniğimize başvurmadan 1 ay önce zoledronik asidin kesilip günde bir kez ibandronik asit (50 mg tablet) başlandığı belirlenmiştir. Penisilinlere alerjisi olan hasta, hayatı boyunca hiç sigara veya alkol kullanmadığını bildirmiştir.

Hasta 3 ay öncesinde benzer şikâyetlerle onkoloji uzmanına başvurduğunda, bilgisayarlı tomografi (BT) tetkiki yapılmış ve bir radyoloji uzmanının raporuna göre sol angulus ve korpus mandibülada kronik inflamasyonla uyumlu bulgular saptanmış, ancak başka bir patoloji görülmemiştir.

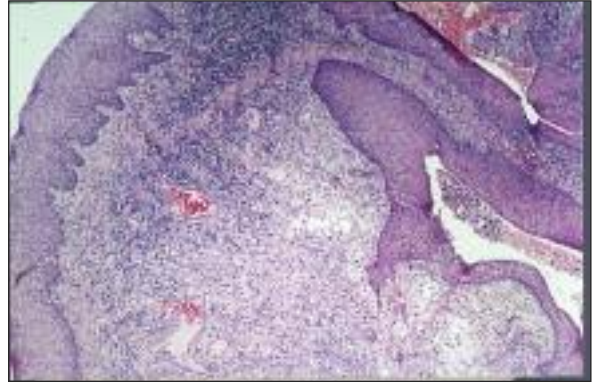
Muayenede yüzün sol tarafında hafif ödem ve inta oral olarak sol retromolar bölgede fistül ağzını andıran yaklaşık 0.5 x 0.5 cm boyutlarında hiperemik diş eti hiperplazisi saptanmıştır (Resim 1). Sol nervus mentalisin innervasyon alanında hipoestezisi olduğu ve hastanın alt ve üst total protez kullandığı tespit edilmiştir.

Osteomiyelit ön tanısı konan hastadan panoramik çene radyografisi (ortopantomogram), tüm kan sayımı, kan şekeri, sedimentasyon, C-reaktif protein (CRP) tetkikleri, fistül ağzındaki eksüdan sürüntü örneği alınarak kültür antibiyogram istenmiş ve ayrıca metastaz olasılığını dışlamak için hiperplazik diş etinden biyopsi alınmıştır.

Panoramik radyografi gömük olan sol alt 20 yaş dişini ortaya çıkarmış ve tablonun gömük olan dişe ait perikoronar bir abseden kaynaklandığı anlaşılmıştır (Resim 2). Histopatolojik tetkik sonucu “piyojenik granülom” olarak bildirilmiş, mikrobiyoloji kültüründe de deri florası üremiştir. Diğer tetkiklerde olağan bulgular izlenmiştir (Resim 3).



RESİM 2: Panoramik radyografi, gömük olan sol alt 20 yaş dişini ortaya çıkarmıştır.



RESİM 3: Diş eti biyopsisinde, çevresi hiperplazik skuamöz epitelle örtülü bol damarlı bir oluşum, piyojenik granüloma izlenmiştir (Hematoksilen eozin boyama, x44 büyütme).



RESİM 4: Postoperatif 14. ayda subkütan abses oluşumu ile karakterize akut tablo.



RESİM 5: Postoperatif 15. ayda, çekim yerindeki iyileşmeyen kemik kavitesinin görünümü.

Osteomyelit tedavisi için, mikrobiyologların da önerisi doğrultusunda ağız yoluyla alınan siprofloksasin ile uzun süreli antibiyotik tedavisine başlanmış ve alt protez kısaltılarak bölge mekanik irritasyondan korunmuştur. Altı hafta sonra semptomların gerilediği gözlenmiş ve antibiyotik baskısı altında küçük bir kesi ve diseksiyonla sol alt 20 yaş dişi cerrahi olarak çıkarılmıştır.

Ameliyat sonrası dönemde hasta eğitilerek düzenli olarak klorheksidin glukonat ile yaranın yıkanmasına ve uygun antibiyotikler ile ampirik tedaviye devam edilmiş, yara yüzeyi küçülse de, oluşan kemik kavitesinin iyileşmesi ve mukoza ile örtülmesi gerçekleşmemiş ve cerahatli eksüdasyon devam etmiştir. Ameliyattan sonra 2. ay sonunda cerahat akıntısı kesilmiş ve nervus mentalisteki hipostezi hafiflemiştir. Bu aşamadan sonra düzenli aralıklarla kontrol edilen ve antibiyotik kullanmadan sadece klorheksidin glukonat ile tedavi edilen hastanın yara iyileşmesi ameliyattan sonraki 18 ay boyunca tamamlanamamış ve bu süre boyunca 6 kez daha cerahat oluşumu, kolateral ödem ve ağrı ile karakterize akut alevlenmeler gerçekleşmiştir. Bunların tedavisinde irrigasyon ile yara temizliği yapılarak gaz iyodoformlu dren yerleştirilerek cerahatın akması sağlanmış ve kısa süreli ampirik antibiyotik tedavisi uygulanmıştır (Resim 4, 5).

Postoperatif 18 ay boyunca izleme alınan hastada, çekim yarasının iyileşmesi tamamlanamamış, ancak enfeksiyon baskılanıp, ağrı azaltılarak hastanın yaşam kalitesi yükseltilmeye çalışılmıştır. Bu süre sonunda hasta kardiyovasküler yetmezlik tablosuyla kaybedilmiştir.

TARTIŞMA

ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ

Bisfosfonata bağlı osteonekrozun etiyolojisi ve bisfosfonatların doku iyileşmesini nasıl etkilediği henüz kesinlik kazanmamıştır.^{2,4,23-26} Ancak güncel bilgiler ışığında kuvvetli kanıtlarla desteklenen ve/veya genel olarak kabul edilen görüşler aşağıda belirtilmiştir.

Kemik Döngüsü

Bazı araştırmacılar tarafından, bisfosfonatların etkisiyle kemik döngüsündeki azalmanın osteonekroza

yol açtığı varsayılmıştır. Buna göre, çiğneme kuvvetlerinin etkisi altında olduğu düşünülen mandibula ve maksilladaki fizyolojik mikro kırıklardan sonra, kemiği ilgilendiren enfeksiyonlarda ve diş çekimlerinden sonra tamir ve yeniden şekillenme gözlenir. Ancak bisfosfonat kullananlarda yeniden şekillenme çok sınırlı kaldığından veya hiç gerçekleşmediğinden osteonekroz oluşabileceği öne sürülmüştür.²⁶⁻³⁰ Bu hipotezin geçerliliği, bisfosfonata bağlı osteonekroz olgularında osteolitik lezyonların varlığı radyografik olarak gösterildiği için tartışmalıdır.^{4,30-34} Buna ek olarak, kemik sintigrafisi ile yapılan incelemelerle kemik döngüsünün azaldığı, aksine normalin üstünde olduğu ve histolojik çalışmalarla da osteoklastlara ait rezorbsiyon lakünlerinin ve osteoklastların varlığı gösterilmiştir.^{4,32,35-37}

Alveol kemiğinde kemik döngüsü diğer kemiklere oranla daha hızlı olduğu için, çene kemiklerinde bisfosfonat yoğunluğunun daha fazla olacağı ve bisfosfonata bağlı osteonekroz riskinin bu nedenle arttığı da öne sürülmüştür.²⁹

Bisfosfonatların Kemiğe Toksik Etkileri

Bisfosfonatların özgün bir farmakokinetik özellikleri vardır. Metabolize olmazlar, yarı ömürleri çok uzundur ve kalsiyuma bağlanarak kemik dokusunda birikirler. Kemik rezorbsiyonu sırasında, ilaç osteoklastlar tarafından alınır (transsitozis), bunun sonucunda da osteoklast inhibisyonu ve programlanmış hücre ölümü gerçekleşir.

İlaç sık olarak ve IV yolla uygulandığında veya ilacın kemikteki konsantrasyonu arttığında diğer kemik hücreleri üzerinde de toksik etki oluşabilir.^{4,21,27,28} Sonuç olarak, fizyolojik kemik apozisyonu ve kemiğin yeniden şekillenmesinin tamamen bozulduğu savunulmaktadır.^{2,4,21,26,27,37}

Bisfosfonatların Yumuşak Dokuya Toksik Etkisi

Osteonekrozisin etiyolojisinde, bisfosfonatların yumuşak dokuya olan toksik etkilerinin rol oynayabileceği öne sürülmüştür.³⁸ Kemik rezorbsiyonu sırasında kemikten mobilize olan bisfosfonatların komşu dokulara taşınabileceği gösterilmiş olup, yumuşak dokularda toksik etkinin bu yolla oluşabileceği düşünülmektedir.^{4,38,39}

İskemi

Bisfosfonatların endotel hücrelerinin proliferasyonunu bozabileceği bilinmekte olup, önceleri bisfosfonata bağlı osteonekroz terimi yerine “avasküler nekroz” terimi kullanılmıştır.^{4,6-8,12,32,39} Ancak bisfosfonata bağlı osteonekrozlu dokunun ameliyat sırasında kanadığı bilinmektedir ve ayrıca biyopsi materyallerinde normal yapıdaki kan damarlarının varlığı gösterilmiştir.^{35,40}

Enfeksiyon

Histopatolojik olarak değerlendirilen bisfosfonata bağlı osteonekroz olguları artıkça enfeksiyon varlığının yaygın bir bulgu olduğu anlaşılmaktadır. En sık görülen etkenler Aktinomiçes türleri,^{2,4,17,33,35} aerobik stafilokoklar ve *Pseudomonas aeruginosa*’dır.²⁹ Bisfosfonata bağlı osteonekrozun ağız florandaki mikroorganizmaların yol açtığı bir enfeksiyon olduğu da savunulmaktadır.²²

Histopatolojik değerlendirmelerde açık kemik yüzeylerini kaplayan bir biyofilmin varlığı da gösterilmiştir. Biyofilmler, kendi salgıladıkları polisakkarid matrikse gömülü olan mikroorganizmalardan ibaret olup, antikorlara, fagositer hücrelere ve antibakteriyel ajanlara dirençlidirler.³⁶ Birçok bakterinin kemik rezorbsiyonunu stimüle ettiği bilinmektedir ve osteonekroz lezyonlarının yüzeyindeki rezorbsiyon bölgelerinde biyofilmlerin etkili olabileceği düşünülmektedir.^{4,35-37}

Maksilla ve mandibüla ince bir mukoza ile örtülü olduğundan dış ortamlara kolayca temasa geçer ve enfeksiyona oldukça açıktır. Bunun yanında, nitrojen içeren bisfosfonatların katyonik amino grubunun bakteriyel adezyonu kolaylaştırabileceği ileri sürülmüştür. Buradan yola çıkarak, bisfosfonat kullanan hastaların maksilla ve mandibülalarında, kemiği açığa çıkararak cerrahi girişimlerin veya travmanın bakteriyel invazyonu tetikleyerek kronik ve tedaviye dirençli bir enfeksiyona (bisfosfonata bağlı osteonekroz) yol açabildiği ileri sürülmüştür. Günümüzde, bisfosfonata bağlı osteonekrozun vücudun diğer kemiklerinde görülmeyip, burada sunulan olguda olduğu gibi maksilla ve/veya mandibülada görülmesi bu hipotezle açıklanmaya çalışılmaktadır.²

Sekonder Hiperparatiroidizm ve Vitamin D Hipovitaminozu

Hipokalsemi ve sekonder hiperparatiroidizm, prostat kanseri ve kemik metastazı olan olgularda metastatik tümörün osteoblastik doğası nedeni ile oldukça sık görülür. Bunun yanında, bisfosfonatların yol açtığı osteoklast inhibisyonu, hipokalsemiye ve D vitamini takviyesine rağmen hiperparatiroidizme yol açar. Bu durum geçici olup, genellikle asemptomatiktir. Bu bilgiler ışığında, prostat kanseri olgularında bisfosfonat tedavisi sırasında görülen hipokalsemi ve sekonder hiperparatiroidizm ile osteonekroz arasında bir ilişki olabileceği öne sürülmüştür.⁴¹

Risk Faktörleri

Bisfosfonata bağlı osteonekrozun ortaya çıkışında etkili olduğu düşünülen risk faktörleri aşağıda bildirilmiştir.

1. IV bisfosfonat kullananlarda osteonekroz riski ağızdan alanlara göre daha yüksektir.^{1,4,17-19,22,24,42}

2. IV bisfosfonat kullanan kanser hastalarında diş çekiminden sonra osteonekroz gelişmesi riskinin, bisfosfonat kullanmayan kanser hastalarına göre 5-21 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir.⁵

3. Kullanılan bisfosfonatın tipinin osteonekrozun gelişiminde rol oynayabileceği düşünülmektedir.²⁹ Diğer tüm bisfosfonatlara göre daha etkili olan zoledronik asit kullanan hastalarda, osteonekroz görülme riskinin yaklaşık 30 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir.²⁹ Bizim olgumuzda da oral ibandronik asit kullanılmaya başlamadan önce, 2 yıl boyunca aylık IV zoledronik asit enjeksiyonları uygulanmıştır.

4. Bisfosfonat kullananlarda osteonekrozun ortaya çıkışı dental girişimleri veya travmayı takip etse de, bazı olgularda herhangi bir dental tedavi öyküsü olmaksızın da osteonekroz gerçekleşebilmektedir.^{1,2,19,23,24,27,42} Bizim olgumuzda da olduğu gibi bisfosfonata bağlı osteonekroz olgularının %69’u oral cerrahi girişimlerden sonra ortaya çıkmaktadır.²⁹

5. Bisfosfonatların kullanım süresi uzadıkça osteonekroz görülme riskinin de arttığı bildirilmiştir.⁵

6. Mandibülada görülme riskinin maksillaya oranla iki kat daha fazla olduğu ve sıklıkla mukozanın ince olduğu torus ve eksostos gibi oluşumlar civarında ortaya çıktığı öne sürülmüştür.⁵

- a. Kötü ağız hijyeni^{29,42}
- b. Steroid kullanımı^{4,28,29,42,43}
- c. İmmünsüpresyon⁴
- d. Enfeksiyon varlığı^{1,4,19,24,42}
- e. Kemoterapi görmüş olmak⁴⁴
- f. Diabetes mellitus^{4,29}
- g. Hipertansiyon²⁹
- h. Obezite^{4,29,45}
- ı. Tütün kullanımı^{4,29,45}
- i. Alkol kullanımı²⁹
- j. Uygun olmayan diş protezlerinin yaptığı travma²⁹
- k. Araştırmalar, bazı gen mutasyonlarının osteonekrozda risk faktörü olabileceğini ortaya koymaktadır.²⁹

TANI

Çoğunlukla mandibülada, daha sonra maksillada görülür. Baş-boyun bölgesinden radyoterapi görmemiş hastalarda, uygun tedaviye rağmen 8-12 haftada iyileşmeyen, kemiğin açığa çıktığı lezyonlardır.⁵ Aktif enfeksiyona bağlı olarak şiddetli ağrı, yara kenarlarından ve/veya mukozadaki fistüllerden cerahat akıntısı görülür. İlerlemiş olgularda deride çoklu fistüller ve cerahat akıntısı ile seyredir.^{2-4,23,31,34,46}

Radyografilerde ve BT incelemelerinde osteolitik lezyonlar, kortikal kemikte sklerotik bölgeler, periostal yüzeyde reaktif değişiklikler ve ilerlemiş olgularda sekestrizasyon izlenir.^{4,30-34,43}

Bisfosfonata bağlı osteonekroz teşhisi konmuş 11 olgunun bildirildiği prospektif bir çalışmada, çene rezeksiyonundan önce BT ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'ler yapılırken, rezeksiyondan sonra ise histopatolojik ve immunohistokimyasal incelemeler yapılmıştır. Bu çalışmada radyolojik bulgularla histopatolojik bulguların uyum gösterdiği bildirilmiştir.³⁴

Vieillard ve ark.,³⁰ bisfosfonata bağlı osteonekroz olgularını klinik ve BT bulgularına göre sınıflandırmışlardır. Bu sınıflandırma sayesinde, bisfosfonata bağlı osteonekrozda erken teşhis ve tedavi kriterleri belirlenerek, hastaların klinik seyir ve tedavilerinin iyileştirilebileceği öne sürülmüştür.³⁰

KORUYUCU ÖNLEMLER

Bu patolojinin tedavisi kadar alınabilecek koruyucu önlemler de araştırılmaya devam edilmekte ve belki de bu konudaki araştırmaların en önemli kısmını oluşturmaktadır.

Malignite tedavisine başlamadan önce kapsamlı bir dental muayenenin yapılması bisfosfonata bağlı osteonekrozun ortaya çıktığı ilk günlerden beri savunulmaktadır.^{1,5,27-29,47} Retrospektif bir çalışmada, zoledronat kullanan hastalarda tedavi öncesi dental muayenenin yapılması ve koruyucu önlemlerin alınmasının osteonekroz riskini %7.8'den %1.7'ye düşürdüğü belirlenmiştir.³⁸

Onkolojiyi ve onkoloji uzmanlarını ilgilendiren bir konu olmakla birlikte, bisfosfonat dozunun azaltılması umut vaadeden bir koruyucu önlem olarak görünmektedir. Multipl miyelom hastalarında yapılan bir klinik çalışmanın ilk sonuçlarına göre, IV bisfosfonatlar her ay yerine üç ayda bir uygulanırsa osteonekroz riski azalmaktadır.⁴⁸ Burada unutulmaması gereken en önemli nokta, IV bisfosfonatların sağladığı yararların potansiyel osteonekroz riskine kıyasla oldukça fazla olduğudur.

IV bisfosfonat kullanan hastalarda, invaziv dental tedavilerden kaçınılması da diğer bir koruyucu önlem olarak kabul edilmektedir.^{1,4,48} Bisfosfonat kullanan ancak osteonekroz gelişmemiş olgularda, herhangi bir nedenle cerrahi girişim yapılması kaçınılmaz ise ameliyattan önce onkoloji uzmanının gözetiminde bisfosfonat kullanımının geçici olarak durdurulması (en az 3 ay ilaç tatili) önerilmektedir.^{49,50} Girişim sonrasında ise yumuşak doku yarası iyileşmeden bisfosfonat kullanımına başlanmaması ve bisfosfonat tedavisine başlandıktan sonra ise dişlerin ve özellikle protez vuruklarına karşı mukozanın sık aralarla kontrollerinin yapılması da önerilmektedir.^{5,27,28,49,50}

Akut osteomyelitis tablosu ile kliniğimize başvuran hasta kliniğimize başvurmadan 1 ay önce zoledronik asidin kullanımına son verilmiş ve operatif diş çekiminden önce akut tablonun baskılanması da yaklaşık olarak 2 ay sürmüştür. Bu 3 aylık bekleme sırasında zoledronik asidin kemik iyileşmesi üzerine olumsuz etkilerinin azalabileceği veya sona ermiş olabileceği düşünülmüştür. Ancak düşünülen aksine, ameliyat sonrası iyileşmeyen kronik bir yara ortaya çıkmış ve bisfosfonata bağlı osteonekroz gerçekleşmiştir. Bu olguda osteonekroz, zoledronik asidin devam eden etkisi ile ortaya çıkmış olabileceği gibi, kullanımı süren ibandronik asitle de ilgili olabilir.

Osteoporoz nedeni ile bisfosfonat kullanan hastalarda, osteonekroz riskinin normal popülasyondan daha yüksek olduğu gösterilememiş olup, bu grup hastalarda koruyucu önlemlerin gerekliliği tartışmalıdır.^{4,23,26,51} Oral bisfosfonatların kullanımına bağlı olarak oluşan osteonekrozun nadir olsa da var olan bir gerçek olduğunu, ancak daha iyi seyirli olup tedavisi daha iyi yanıt verdiğini ileri sürenler de vardır.^{8,22,25,26,51}

Oral bisfosfonat kullanan ve dental implant tedavisi görmüş 115 hasta üzerinde yapılan retrospektif bir çalışmada, bisfosfonata bağlı osteonekroz bulgularına rastlanmamıştır.²⁴ Ancak, 3 yıldan daha uzun süre bisfosfonat kullanan veya beraberinde steroid alan hastalarda veya Tip 1 diyabeti olan hastalarda oral cerrahi girişimlerin güvenilir olduğunu söyleyebilmek için daha fazla kanıt ihtiyacı vardır.^{5,24,51} Bu grup hastalarda konservatif tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesi uygun olacaktır. Öte yandan, oral bisfosfonatların 5 yıldan daha uzun süre kullanılmasının getireceği yararların tartışılması gerektiğini hatırlatmak uygun olacaktır.⁵⁰

TEDAVİ

Bisfosfonata bağlı osteonekrozun tedavisi ile ilgili yayınlar, bu konuda uzman olarak görülenlerin önerilerinden, uzlaşılı toplantılarının sonuçlarından, ve olgu serilerinden oluşmakta olup, güçlü kanıtlarla desteklenmemektedir.

Bisfosfonata bağlı osteonekroz gelişen olguların tedavisinde amaç ağrının ve enfeksiyonun kontrol altına alınmasıdır. Keskin kemik kenarları

rının atravmatik olarak düzeltilmesi, uzun süreli antibiyotik kullanımı, klorheksidinli ağız gargaraları ve ağız hijyeninin sağlanması yaygın olarak benimsenmiş yöntemlerdir.^{1,22,26-28,32,52} Osteonekroz olgularında kültür antibiyogram yapılmasının faydalı olabileceği ve ayrıca metastaz şüphesi olan olgulardan biyopsi alınması önerilmektedir.⁴ Burada sunulan olguda da yukarıdaki önerilerin tamamına uyularak hareket edilmiş ve olgumuz ağız hijyenini sağlama konusunda son derece başarılı olmuştur, ancak tam bir iyileşmenin sağlanması mümkün olmamıştır. Öngörülen aralıklarla klinik kontrollerine devam eden hastamızda, uygun tedaviler gecikmeden başlandığı için, enfeksiyonun yayılması ve şiddetli ağrıların oluşması engellenebilmiştir. Hastanın ölümünden sonra, 2009 yılı başında Amerikan Oral ve Maksillofasiyal Cerrahlar Birliği, bisfosfonata bağlı osteonekroz olgularını klinik ve radyolojik bulgulara göre sınıflayarak tedavi önerilerinde bulunmuştur (Tablo 1).⁵ Aşağıda tartışılacak olan tedavi yaklaşımlarının bazıları bu önerilere paralellik gösterse de, bazılarının öneri niteliğine kavuşabilmesi için daha çok kanıt ihtiyacı olduğu tartışmasıdır.⁵

Bisfosfonata bağlı osteonekroz teşhisi konmuş olan hastalarda, bisfosfonat kullanımına en az 3 ay süre ile ara verilmesinin iyileşmeye yardımcı olabileceği bildirilmiştir.^{20,26-28,46,49,50} İlaç tatili sırasında spontan olarak iyileşme görülmeyen ve cerrahi girişim gereken olgularda yumuşak doku yarası iyileşinceye kadar 1-2 gün aralarla kontrollerin yapılması, açılan yaranın temiz tutulması ve yara tamamen iyileşinceye kadar bisfosfonata başlanmaması uygundur.^{20,26-28,46,49,50} Bunun yanında, IV zoledronat ile tedavi edilen multipl miyelomlu bir olguda, osteonekroz geliştikten sonra bisfosfonat kullanımına son verilmiş ve 25 ay sonunda sağ femurda ve bilateral olarak humerusta patolojik kırıklar gerçekleşmiştir.⁵³

Bisfosfonata bağlı osteonekroz tedavisinde, başarıyı arttırmak için cerrahi girişimin zamanlaması önem taşımaktadır. Doğru zamanın saptanması yardımcı olabilecek 30 olgunun incelendiği bir olgu serisinde, serumda tip I kollajene ait açıklık C-terminal telopeptid (CTX) seviyelerinin oral bisfos-

TABLO 1: Bisfosfonata bağlı osteonekroz-sınıflandırma ve tedavi (Amerikan Oral ve Maksillofasiyal Cerrahlar Birliğinin 2009 yılı önerileri⁵).

BON sınıflandırması	Tedavi*
Riskli kategori: Bisfosfonat kullanmış olgular	• Tedavi endike olmayıp hastanın bilgilendirilmesi uygundur
Kategori 0: Nekrotik kemik bulgusu olmayan, ancak spesifik olmayan bulgu ve belirtileri olan olgular	• Ağrı kesiciler ve antibiyotikler
Kategori 1: Asemptomatik ve enfeksiyon bulgusu olmayan nekrotik kemiğin açığa çıktığı olgular	• Antibakteriyel gargaralar • Üç ayda bir klinik kontrol • Hastanın bilgilendirilmesi ve bisfosfonat tedavisine devam etmenin gerekli olup olmadığının değerlendirilmesi
Kategori 2: Beraberinde cerahat drenajı olsun ya da olmasın, ağrı ve eritemle karakterize enfeksiyon görülen kemiğin açığa çıktığı olgular	• Antibiyotik tedavisi ve ağrının kontrol altına alınması • Antibakteriyel gargaralar • Yumuşak doku irritasyonunu ortadan kaldırmak için yüzeysel cerrahi küretaj veya rezeksiyon
Kategori 3: Nekrotik kemiğin açığa çıktığı, ağrı ve enfeksiyon beraberinde aşağıdakilerden bir veya birkaçının görüldüğü olgular: Enfeksiyonun alveol kemiği sınırlarının dışına taşması, patolojik kırık oluşması, ekstra oral fistül, oro antral/oro nazal bağlantı, mandibula alt kenarına veya sinüs tabanına yayılan osteolitik lezyon	• Antibakteriyel gargaralar • Antibiyotik tedavisi ve ağrı kontrolü • Cerrahi küretaj/rezeksiyon ile enfeksiyonun ve ağrının uzun vadeli palyatif tedavisi.

* Sökestrize olmuş hareketli kemik kısımları sağlıklı kemiği açığa çıkarmadan alınmalıdır. Açığa çıkmış nekrotik kemik üzerinde yer alan ağrılı dişlerin çekimi önerilmektedir. Bu işlemin kemik nekrozunu daha da kötüye götürme olasılığı çok düşüktür.

* IV bisfosfonatların kısa bir süre için kesilmesi fayda sağlamamaktadır. Hastanın sistemik sağlığını izin verdiği durumlarda, ilacın uzun bir süre için kesilmesi BON gelişmiş olan bölgelerin kontrol altına alınıp belirtilerin azaltılmasında ve yeni bölgelerde BON gelişmesi riskinin azaltılmasında faydalı olabilir. Bisfosfonat tedavisine devam edilmesinin riskleri ve faydaları onkoloji uzmanı tarafından oral cerrahi uzmanına ve hastaya danışılarak değerlendirilmelidir.

* Ağız yoluyla alınan bisfosfonatlar kesildiğinde BON hastalarının klinik seyirlerinde yavaş da olsa bir iyileşme görülmüştür. 6-12 ay sonunda spontan olarak sökestir oluşumu veya cerrahi küretajı takiben iyileşme görülebilir. Hastanın sistemik sağlığını izin verdiği durumlarda bisfosfonat tedavisini yapan hekim ve hastaya danışılarak, bisfosfonat tedavisi modifiye edilmeli veya kesilmelidir.

fonat kullanım süresi ile uyumlu olduğu ve yükselen değerlerin kemik yeniden şekillenmesinin normale dönmeye başladığının habercisi olabileceği bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada oral bisfosfonat kullanımı kesildiğinde CTX seviyelerinin yükseldiği izlenmiştir. Buna göre CTX 100 pg/mL'den az ise yüksek risk, 100-150 pg/mL arasında orta risk ve 150 pg/mL ise düşük risk grubunu işaret etmektedir. Ayrıca 150 pg/mL'nin üzerindeki CTX değerlerinde, cerrahi debridmanı takiben veya spontan olarak tamamen iyileşme olabileceği bildirilmiştir.²⁵

Üç yıldan daha kısa süredir oral bisfosfonat kullanan hastalarda, CTX değeri 300 pg/mL'nin üzerinde ise osteonekroz riskinin neredeyse hiç bulunmadığı bildirilmiştir.⁵¹ CTX değerleri ve IV bisfosfonatlar arasındaki bağlantıyı araştıran, 15'i

osteonekrozlu ve 10'u sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 25 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, sağlıklı bireylerde CTX değerleri osteonekrozlu olgulara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Ancak, CTX değerleri ile osteonekrotik alanın büyüklüğü arasında bir bağlantı bulunamamıştır.⁵⁴ CTX'in oral bisfosfonat kullananlarda biyolojik ve kılavuz bir işaret olarak kullanılabilmesi için daha çok hastayı içeren çalışmalar yapılmalıdır.

Osteonekroz tedavisinde gecikmeden yapılacak olan cerrahi tedavinin, medikal tedaviden daha iyi sonuç verdiği bildirilmiştir.⁵⁵ Bisfosfonata bağlı osteonekrozun tedavisinde, farklı gruplarca bildirilmiş toplam 85 olguda uzun süreli antibiyoterapi ve cerrahi girişimin bisfosfonata bağlı osteonekroz olgularında başarılı sonuçlar verebileceği gösterilmiştir.^{33,52,56-59} Tedavide, nekrotik-enfekte

kemiğin küretajı, dekortikasyon, parsiyel çene rezeksiyonu gibi radikal olmayan sınırlı cerrahi müdahalelere öncelik verilmesi gerektiği öne sürülmüştür.^{20,29,30,33,59,60} Sınırlı cerrahi girişimlerin başarısız olduğu olgularda, agresif cerrahi müdahalenin (çene rezeksiyonu ve serbest osteokütanöz flaplar ile rekonstrüksiyon) %86^{17,46} ve %83⁶¹ oranların başarılı olduğunu bildiren gruplar ve tam bir iyileşme sağlandığını gösteren bir olgu raporu⁴⁷ mevcuttur.

Genel olarak osteomyelit ve osteonekroz olgularının cerrahi tedavisinde, eğer mevcutsa sekestreze olan kemik dokusu eksize edilirken, sekestrezasyonun gerçekleşmediği durumlarda da nekrotik kemik küretaj yoluyla uzaklaştırılır. Ancak sekestrezasyon yok ise geride nekrotik kemik dokusu bırakmak veya gereğinden fazla kemik eksize etmek gibi riskler bulunmaktadır. Bisfosfonata bağlı osteonekroz olgularının cerrahi tedavilerinde, nekrotik kemik ile canlı kemiğin in situ olarak ve operasyon sırasında ayırt edilebilmesi için, tetrasiklin ile boyanmış olan canlı kemiğin UV ışık altında floresans vermesinden yararlanan bir teknik iki ayrı grup tarafından bildirilmiştir. Bu yöntemde ameliyattan birkaç hafta önce hasta tetrasiklin kullanmaya başlamakta ve bunun sonucunda canlı kemik tetrasiklin ile boyanırken, dolaşımı bozulmuş olan kemik ise boyanmamaktadır.^{62,63}

Cerrahi tedavinin başarısız olduğu durumlarda, uzun süreli antibiyoterapi ve klorheksidin glukonat içeren ağız gargaralarının kullanılması gibi konservatif tedavi yaklaşımlarının, en azından ağrısız durumun idamesini sağlamakta uygun olacağı bildirilmiştir.⁵²

Harper ve ark.¹ osteoporoz tedavisi için bisfosfonat kullanan ve osteonekroz gelişen bir olgu düşük dozda rh PTH (1-34) ile tedavi ettiklerini ve paratiroid hormonun alendronat gibi anti rezorbtif ajanların kemik hücreleri üzerindeki inhibitör etkilerini ortadan kaldırdığını bildirmişlerdir.¹ Ancak paratiroid hormon primer veya metastatik maligniteye bağlı aktif osteolitik kemik hastalıklarında kontrendike olduğundan kullanımı osteoporoz olgularıyla sınırlıdır.¹

Bugünkü bilgiler ışığında hiperbarik O₂ tedavisinin bisfosfonata bağlı osteonekrozdaki faydası tartışılmaktadır, ancak özellikle bisfosfonat kullanımına ara verilmesi veya agresif cerrahi debridman ile birlikte yararlı olabileceği savunulmaktadır.^{27,28,30,34,46,51,64,65} Bu olguda da gömük dişin operatif olarak alınmasından önce dokuların perfüzyonunu ve iyileşme potansiyelini desteklemek amacıyla onkoloji ve su altı hekimliği uzmanlarına danışılarak hiperbarik oksijen tedavisi planlanmış, ancak hasta bu tedaviden vazgeçmiştir.

Antibiyoterapi, cerrahi müdahale ve hiperbarik oksijen tedavisinin IV bisfosfonata bağlı osteonekrozun tedavisinde yetersiz kaldığını ve ozon tedavisinin destekleyici bir tedavi olabileceği de öne sürülmüştür.³⁹

Kanser hastalarının daha iyi tedavi edilip, bisfosfonatların başarılı ve güvenli bir şekilde kullanılabilmesi için bisfosfonata bağlı osteonekrozun patolojisinin açıklığa kavuşması ve etkili bir tedavi protokolünün ortaya konması gerekmektedir. Bunun için de prospektif, kontrollü ve uzun izlem süreli klinik çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Harper RP, Fung E. Resolution of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the mandible: possible application for intermittent low-dose parathyroid hormone [rhPTH(1-34)]. *J Oral Maxillofac Surg* 200;65(3):573-80.
2. Kosa M, Luczakb K. Bisphosphonates promote jaw osteonecrosis through facilitating bacterial colonisation. *Bioscience Hypotheses* 20092(1):34-6.
3. Morrison A, Talli T, Popat S. Bisphosphonate-induced osteonecrosis: our findings to date. *J Craniomaxillofac Surg* 2008;36(1):34.
4. Reid IR. Osteonecrosis of the jaw: who gets it, and why? *Bone* 2009;44(1):4-10.
5. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B; American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws--2009 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67(5 Suppl):2-12.
6. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61(9):1115-7.

7. Migliorati CA. Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis. *J Clin Oncol* 2003;21(22):4253-4.
8. Carter GD, Goss AN. Bisphosphonates and avascular necrosis of the jaws. *Aust Dent J* 2003;48(4):268.
9. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;62(5):527-34.
10. Estilo CL, Williams T, Evtimovska E, Tkach L, Halpern JL, Tunick SJ, et al. Osteonecrosis of the maxilla and mandible: possible drug induced complication of bisphosphonate therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004;97(4):449-50.
11. Bamias A, Kastiritis E, Bamia C, Mouloupoulos LA, Melakopoulos I, Bozas G, et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol* 2005;23(34):8580-7.
12. Bagan JV, Murillo J, Jimenez Y, Poveda R, Milian MA, Sanchis JM, et al. Avascular jaw osteonecrosis in association with cancer chemotherapy: series of 10 cases. *J Oral Pathol Med* 2005;34(2):120-3.
13. Migliorati CA, Schubert MM, Peterson DE, Senneda LM. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone: an emerging oral complication of supportive cancer therapy. *Cancer* 2005;104(1):83-93.
14. Oltolina A, Achilli A, Lodi G, Demarosi F, Sardella A. Osteonecrosis of the jaws in patients treated with bisphosphonates. Review of the literature and the Milan experience. [Article in English, Italian] *Minerva Stomatol* 2005;54(7-8):441-8.
15. Olson KB, Hellie CM, Pienta KJ. Osteonecrosis of jaw in patient with hormone-refractory prostate cancer treated with zoledronic acid. *Urology* 2005;66(3):658.
16. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2005;63(11):1567-75.
17. Abu-Id MH, Warnke PH, Gottschalk J, Springer I, Wilffang J, Acil Y, et al. "Bis-phospy jaws" - high and low risk factors for bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. *J Craniomaxillofac Surg* 2008;36(2):95-103.
18. Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 2006;144(10):753-61.
19. Walter C, Grötz KA, Kunkel M, Al-Nawas B. Prevalence of bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw within the field of osteonecrosis. *Support Care Cancer* 2007;15(2):197-202.
20. Lobato JV, Mauricio AC, Rodrigues JM, Cavaleiro MV, Cortez PP, Xavier L, et al. Jaw avascular osteonecrosis after treatment of multiple myeloma with zoledronate. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2008;61(1):99-106.
21. Carmagnola D, Celestino S, Abati S. Dental and periodontal history of oncologic patients on parenteral bisphosphonates with or without osteonecrosis of the jaws: a pilot study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008;106(6):e10-5.
22. Dannemann C, Grätz KW, Riener MO, Zwahlen RA. Jaw osteonecrosis related to bisphosphonate therapy: a severe secondary disorder. *Bone* 2007;40(4):828-34.
23. Walter C, Al-Nawas B, Grötz KA, Thomas C, Thüroff JW, Zinser V, et al. Prevalence and risk factors of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in prostate cancer patients with advanced disease treated with zoledronate. *Eur Urol* 2008;54(5):1066-72.
24. Albandar JM. Oral bisphosphonate therapy may not significantly compromise dental implants success. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;66(2):223-30.
25. Marx RE, Cillo JE Jr, Ulloa JJ. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65(12):2397-410.
26. American Dental Association Council on Scientific Affairs. Dental management of patients receiving oral bisphosphonate therapy: expert panel recommendations. *J Am Dent Assoc* 2006;137(8):1144-50.
27. Landesberg R, Wilson T, Grbic JT. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: conclusions based on an analysis of case series. *Dent Today* 2006;25(8):52, 54-7.
28. Migliorati CA, Casiglia J, Epstein J, Jacobsen PL, Siegel MA, Woo SB. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis: an American Academy of Oral Medicine position paper. *J Am Dent Assoc* 2005;136(12):1658-68.
29. Baldi D, Izzotti A, Bonica P, Pera P, Pulliero A. Degenerative periodontal-diseases and oral osteonecrosis: the role of gene-environment interactions. *Mutat Res* 2009;667(1-2):118-31.
30. Vieillard MH, Maes JM, Penel G, Facon T, Magro L, Bonnetterre J, et al. Thirteen cases of jaw osteonecrosis in patients on bisphosphonate therapy. *Joint Bone Spine* 2008;75(1):34-40.
31. Chiandussi S, Biasotto M, Dore F, Cavalli F, Cova MA, Di Lenarda R. Clinical and diagnostic imaging of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Dentomaxillofac Radiol* 2006;35(4):236-43.
32. Biasotto M, Chiandussi S, Dore F, Rinaldi A, Rizzardi C, Cavalli F, et al. Clinical aspects and management of bisphosphonates-associated osteonecrosis of the jaws. *Acta Odontol Scand* 2006;64(6):348-54.
33. Bisdas S, Pinho NC, Smolarz A, Sader R, Vogl TJ, Mack MG. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: CT and MRI spectrum of findings in 32 patients. *Clinical Radiology* 2008;63(1):71-7.
34. Bedogni A, Blandamura S, Lokmic Z, Palumbo C, Ragazzo M, Ferrari F, et al. Bisphosphonate-associated jawbone osteonecrosis: a correlation between imaging techniques and histopathology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008;105(3):358-64.
35. Hansen T, Kunkel M, Weber A, James Kirkpatrick C. Osteonecrosis of the jaws in patients treated with bisphosphonates- histomorphologic analysis in comparison with infected osteoradionecrosis. *J Oral Pathol Med* 2006;35(3):155-60.
36. Sedghizadeh PP, Kumar SK, Gorur A, Schaudinn C, Shuler CF, Costerton JW. Identification of microbial biofilms in osteonecrosis of the jaws secondary to bisphosphonate therapy. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;66(4):767-75.
37. Dodson TB, Raje NS, Caruso PA, Rosenberg AE, Smalin SE, Harris NL. A woman with a non-healing ulcer of the jaw- Gingival ulceration, inflammation and acute osteomyelitis with actinomyces, all associated with necrosis of bone (bisphosphonate related osteonecrosis of bone). *N Engl J Med* 2008;358(12):1283-91.
38. Coxon FP, Thompson K, Roelofs AJ, Ebetino FH, Rogers MJ. Visualizing mineral binding and uptake of bisphosphonate by osteoclasts and non-resorbing cells. *Bone* 2008;42(5):848-60.
39. Reid IR, Bolland MJ, Grey AB. Is bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw caused by soft tissue toxicity? *Bone* 2007;41(3):318-20.
40. Agrillo A, Tedaldi M, Marino SFM, Mustazza MC. Avascular necrosis of the jaws: New therapeutic protocol in the treatment of 30 clinical cases. *J Craniomaxillofac Surg* 2006;34(1):197.
41. Berruti A, Ortega C, Fusco V. Re: Christian Walter, Bilal Al-Nawas, Knut A. Grötz, et al. Prevalence and risk factors of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in prostate cancer patients with advanced disease treated with zoledronate. *Eur Urol* 2008;54:1066-72. *Eur Urol* 2009;55(3):e61-2.
42. Kyrigidis A, Vahstevanos K, Koloutsos G, Andreadis C, Boukovinas I, Teleioudis Z, et al. Bisphosphonate osteonecrosis risk factors: case control study. *J Craniomaxillofac Surg* 2008;36 Suppl 1 S33:O131.
43. Naveau A, Naveau B. Osteonecrosis of the jaw in patients taking bisphosphonates. *Joint Bone Spine* 2006;73(1):7-9.

44. Samancı N, Balcı N. [Corticosteroids and their use in clinical practice]. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2001;21(2):131-40.
45. Wessel JH, Dodson TB, Zavras AI. Zoledronate, smoking, and obesity are strong risk factors for osteonecrosis of the jaw: a case-control study. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;66(4):625-31.
46. Nocini PF, Saia G, Bettini G, Ragazzo M, Blandamura S, Chiarini L, et al. Vascularized fibula flap reconstruction of the mandible in bisphosphonate-related osteonecrosis. *Eur J Surg Oncol* 2009;35(4):373-9.
47. Murray DJ, Vesely MJ, Novak CB, Irish J, Crump M, Neligan PC. Bisphosphonates and avascular necrosis of the mandible: case report and review of the literature. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2008;61(1):94-8.
48. Corso A, Varettoni M, Zappasodi P, Klersy C, Mangiacavalli S, Pica G, et al. A different schedule of zoledronic acid can reduce the risk of the osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma. *Leukemia* 2007;21(7):1545-8.
49. Miller PD. Anti-resorptives in the management of osteoporosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008;22(5):849-68
50. 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. *Am J Otolaryngol* 2007; 28(3):158-63.
51. Guttenberg SA. Bisphosphonates and bone...what have we learned? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008;106(6):769-72.
52. Sherman J. Bishosphonates, extraction & ONJ:some good news at last. *J Craniomaxillofac Surg* 2008;36(1)S34:O134.
53. Gallego L, Junquera L. Consequence of therapy discontinuation in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2009 ;47(1):67-8.
54. Bagan JV, Jiménez Y, Gómez D, Sirera R, Poveda R, Scully C. Collagen telopeptide (serum CTX) and its relationship with the size and number of lesions in osteonecrosis of the jaws in cancer patients on intravenous bisphosphonates. *Oral Oncol* 2008;44(11):1088-9.
55. Vescovi P, Manfredi M, Merigo E, Meleti M. Early surgical approach preferable to medical therapy for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;66(4):831-2.
56. Linares JG, Linares G, Bueno JM, Malet JGL, Bassas C, Martin GR. Experience with bisphosphonate osteonecrosis in 15 cases. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery* 2008;36(1)S34: O135.
57. Van Merckkesteyn JPR, Alons K, Kuijpers SCC. Treatment of pamidronate-related osteonecrosis of the jaws. *J Craniomaxillofac Surg* 2008;36(1)S33: O128.
58. Mitsimponas K, Sereti M, Semergidis T. Bisphosphonate associated osteonecrosis: role of surgery. *J Craniomaxillofac Surg* 2008;36(1) S33:O130.
59. Kademani D, Koka S, Lacy MQ, Rajkumar SV. Primary surgical therapy for osteonecrosis of the jaw secondary to bisphosphonate therapy. *Mayo Clin Proc* 2006;81(8):1100-3.
60. Ibrahim T, Barbanti F, Giorgio-Marrano G, Mercatali L, Ronconi S, Vicini C, et al.. Osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases treated with bisphosphonates: a retrospective study. *Oncologist* 2008;13(3):330-6.
61. Adornato MC, Morcos I, Rozanski J. The treatment of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws with bone resection and autologous platelet-derived growth factors. *J Am Dent Assoc* 2007;138(7):971-7.
62. Pautke C, Kesting M, Hocizle F, Steiner T, Deppe H, Bauer F, Loffelbein D et al. Bisphosphonate osteoporosis therapy and jaw osteonecrosis. *J Craniomaxillofac Surg* 2008;36(1) S34:O132.
63. Fleisher KE, Doty S, Kottal S, Phelan J, Norman RG, Glickman RS. Tetracycline-guided debridement and cone beam computed tomography for the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a technical note. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;66(12): 2646-53.
64. Shimura K, Shimazaki C, Taniguchi K, Akamatsu S, Okamoto M, Uchida R, et al. Hyperbaric oxygen in addition to antibiotic therapy is effective for bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw in a patient with multiple myeloma. *Int J Hematol* 2006 ;84(4): 343-5.
65. Ripamonti CI, Maniezzo M, Campa T, Fagnoni E, Brunelli C, Saibene G, et al. Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaw after implementation of dental preventive measures in solid tumour patients with bone metastases treated with bisphosphonates. The experience of the National Cancer Institute of Milan. *Ann Oncol* 2009; 20(1):137-45.