

İntravenöz Bifosfonat Kullanımına Bağlı Olarak Mandibulada Gelişen Çene kemiği nekrozunun Tedavisi

The Treatment of Intravenous Bisphosphonates Induced Osteonecrosis of the Mandible: Case Report

Zeynep EROĞLU,^a
Merve ALAYLI,^a
M. Nejat ARPAK^a

^aPeriodontoloji AD,
Ankara Üniversitesi
Diş Hekimliği Fakültesi, Ankara

Geliş Tarihi/Received: 26.08.2012
Kabul Tarihi/Accepted: 15.11.2012

Bu olgu sunumu, 15. Balkan Stomatoloji Toplantısı (BaSS) Kongresi (22-25 Nisan 2010, Selanik, Yunanistan)'nde poster bildirisi olarak sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Correspondence:
Zeynep EROĞLU
Ankara Üniversitesi
Diş Hekimliği Fakültesi,
Periodontoloji AD, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
dtzeynepbasbug@yahoo.com

ÖZET Bifosfanatlar, kemik turnoverını suprese eden ve osteoporoz gibi benign kemik hastalıkları ve iskeletal yapıyı etkileyen malignensi durumlarını önlemek için yaygın olarak reçete edilen ilaçlardır. Çenelerin bifosfanat ilişkili osteonekrozu maksilla ve mandibuladaki kemiğin ekspoz olmasıyla karakterize bir durumdur. Bu hastalık; dental implant uygulamaları, apikal rezeksiyon, periodontal cerrahi uygulamalar ve diş çekimi gibi invaziv cerrahi işlemler sonrası ya da alveol kemiğin kendiliğinden ekspoz olması sonucu meydana gelmektedir. Olgumuzda; meme kanseri nedeniyle intravenöz bifosfanat tedavisi görmüş 41 yaşında kadın hasta, sol mandibular premolar ve molar bölgesinde diş çekimi sonrası meydana gelen ağrı ve enflamasyon nedeniyle kliniğimize başvurmuştur. Radyografik ve klinik incelemeler sonucu bifosfanat ilişkili osteonekroz tanısı konularak, antibiyotik baskısı altında nekroz alanı cerrahi girişimle temizlenip, iyileşmeyi hızlandırmak için ozon terapisi uygulanmıştır. Nekroz alanının iyileşmesini desteklemek amacıyla hasta hiperbarik oksijen tedavisine yönlendirilmiştir. Bu tedavi prosedürleri sonrası ilgili alanda yeni kemik oluşumu gözlenmiştir. Günümüzde, çene kemiğinin bifosfanat ilişkili osteonekroz olgularında kesin bir tedavi prosedürü bulunmamakla birlikte olgumuzda da gösterildiği üzere hiperbarik oksijen tedavisi bu olgularda umut verici olabilir.

Anahtar Kelimeler: Çenenin bifosfanat ilişkili osteonekrozu; hiperbarik oksijenasyon; ozon; zoledronik asit

ABSTRACT Bisphosphonates are drugs that suppress bone turnover and are commonly prescribed to prevent skeletal related events in malignancy and for benign bone diseases such as osteoporosis. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of jaws refers to a condition characterized by exposure of bone in the mandible or maxilla. The disease presents as exposed alveolar bone that occurs spontaneously or becomes evident following on invasive surgical procedure such as tooth removal, periodontal surgery, apicoectomy, or dental implant placement. In our case, 41-year-old woman patient with breast cancer referred to our clinic because of continued pain and inflammation on left mandible after the extraction. After clinical and radiologic examination, she has been diagnosed with bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaw. Under the pressure of antibiotic, the necrosis area was cleaned surgically and ozone therapy was applied to accelerate the healing. In order to support the healing of the necrosis area, patient have been directed by hyperbaric oxygen therapy. After these treatment procedures, sequester formation in bone and new bone formation are observed. Currently, as well as there is no definitive treatment of bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaw, hyperbaric oxygen therapy may hold some promise as shown in our case.

Key Words: Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw; hyperbaric oxygenation; ozone; zoledronic acid

Türkiye Klinikleri J Dental Sci 2015;21(3):255-60

doi: 10.5336/dentalsci.2012-31796

Copyright © 2015 by Türkiye Klinikleri

Bifosfonatlar, kemik rezorbsiyonunun potansiyel inhibitörleridir ve yıllardır osteoporoz tedavisinde oral yolla kullanılan ilaç gruplarından-
dır. Bununla birlikte intravenöz olarak Paget hastalığı, bazı kanserlerin

kemik metastazı ve multipl myeloma gibi hastalıkların tedavisinde patolojik kemik fraktürlerin önlenmesinde kullanılırlar.¹ Bifosfonatlar, kemiğin kütlesini ve mineralizasyonunu arttırarak kemik mineral dansitesini yükseltir ve böylece fraktür riskini azaltırlar. Özellikle yüksek turn-over potansiyeline sahip kemiklerde birikim gösterirler. Etkinliği osteoklast aktivitesi üzerinedir. Moleküler olarak bazı enzimlerin aktivitesini bozarak osteoklastların kemik rezorpsiyon kapasitesini düşürür ve hücrelerin apoptozuna yol açarlar.¹⁻³ Formülasyonunda nitrojen yer alan bifosfonat türevi bileşiklerde, dokuda akümülyasyon ve aktivasyon süresi artar.⁴ Maksilla ve mandibula gibi önemli remodeling gösteren kemiklerde ilacın konsantrasyonu özellikle artış göstermektedir.⁵ Bifosfonat kullanımına bağlı olarak gelişen çene kemiği nekrozu ilk kez 2003 yılında Marx tarafından tanımlanmıştır.⁶ İntravenöz bifosfonat kullanımının neden olduğu çene kemiği nekrozu; sıklıkla meme, prostat, renal ve akciğer kanserinin metastatik olgularında gelişen hiperkalseminin ya da multipl miyeloma vakalarında osteolitik lezyonların tedavisinin bir parçasını oluşturan bu grup ilaçların önemli bir yan etkisidir.⁷ İlk kez 2003 yılında ilaca bağlı bu yan etkinin rapor edilmesinden sonra Aralık 2004'te pamidronat ve zoledronat içerikli ilaçların üretici firması olan Novartis, ilacın bir yan etkisi olarak kemiklerde osteonekroz gelişimine karşı uyarıda bulunmuştur.⁸ Bifosfonatlar kemik içerisinde istenenden fazla biriktiğinde ya da diş çekimi gibi travmatik bir işlem gerçekleştirildiğinde, kemik turnoverının aşırı supresyonu sonucu kemik iyileşmesi tehlike altına girerek, kemik üzerindeki mukozanın kanlanması azalır ve klinik olarak ekspoze olmuş kemik görünümü mevcuttur.⁹ Oral cerrahi, diş çekimi, dental implant yerleştirilmesi gibi kemik dokuya müdahale gerektiren işlemler lokal risk faktörlerinden en önemlileri olmalarıyla birlikte, kemik eksoztozlarının (lingual ve palatal toruslar) ve adaptasyonunu kaybetmiş protezlerin varlığı da kemik nekrozlarının en önemli lokal etkenlerindedir.¹⁰⁻¹²

Bu olgu raporunda, intravenöz bifosfonat kullanımını sonucu mandibulada kemik nekrozu gelişmiş 41 yaşında bir hastanın tedavi yaklaşımı sunulmaktadır.

OLGU SUNUMU

Kırk beş yaşında kadın hastaya 2006 yılında meme kanseri teşhisi konularak durumu kemoterapi ve radyoterapi tedavileri ile idame altına alınmıştır. Aynı dönemde hasta zoledronat (Zometa®, Novartis) ve trastuzumab (Herceptin®, Roche) ilaçlarını kullanmıştır. 2009 yılının Haziran ayında, hasta sol alt çenesinde önce 2. premolar ve ardından 1. molar dişlerin çekimlerinden 2 yıl geçmesine rağmen devam eden ağrı ve enfeksiyon şikâyeti ile Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Kliniğine başvurmuştur. Klinik ve radyolojik incelemeler sonrasında hastaya bifosfonat kullanımına bağlı gelişen çene kemiği nekrozu teşhisi konulmuştur (Resim 1 A,B).

Hasta mevcut rahatsızlığı ve uygulanması gereken tedavi prosedürü hakkında bilgilendirilerek onayı alınmıştır. İşlem öncesi antibiyotik profilak-



RESİM 1A: Sol alt mandibular bölgede intravenöz bifosfanat kullanımı nedeniyle oluşan nekrozlu alanın radyografik görünümü.



RESİM 1B: Sol alt mandibular bölgede intravenöz bifosfanat kullanımı nedeniyle oluşan nekrozlu alanın klinik görünümü.

sisi (Augmentin®-BID 1 g, GlaxoSmithKline) altında ilgili alana lokal anestezi (Ultracain® D-S, Pharma Vision San. Ve Tic. AŞ, Topkapı, İstanbul) uygulanarak tam kalınlık flep kaldırılıp, çekim alanındaki kemik nekrozu cerrahi olarak kürete edilmiştir. Operasyon sonrası post-operatif olarak antibiyotik (Augmentin®-BID 1 g, GlaxoSmithKline) ve klorheksidin glukonat (Kloroben®, DrogSan) içeren ağız gargarası uygulaması tavsiye edilmiştir. Yara iyileşmesini kolaylaştırmak amacıyla cerrahi tedavi uygulanan bölgeye ozon üreten cihaz yardımıyla ozon terapisi uygulaması yapılmıştır (Ozonytron, BIOZONIX). Primer olarak kapatılan bölgenin süturları post-operatif ikinci haftada alınmıştır. Doku iyileşmesini hızlandırmak amacıyla, hasta özel bir klinikte hiperbarik oksijen tedavisine yönlendirilmiştir (40 gün/günde 2,5 saat). Bu tedavi prosedürlerinden sonra kemikte sekestri ve yeni sağlıklı kemik formasyonu oluşumu gözlenmiştir (Resim 2).

2010 Ocak ayında radyolojik inceleme sonrasında görülen kemik sekestri ikinci bir cerrahi operasyon ile temizlenmiştir (Resim 3A, B). Takip periyodunda hasta tarafından herhangi bir şikâyet rapor edilmemiş ve iyileşme sorunsuz gerçekleşmiştir.

TARTIŞMA

Bifosfonatlar, bazı hastalıkların tedavisinde sıklıkla reçete edilen kemik metabolizmasını büyük ölçüde



RESİM 2: İlk cerrahi operasyon sonrası yeni kemik ve sekestr oluşumunun radyografik görünümü.



RESİM 3A: İkinci cerrahi operasyon sonrası kontrol radyografisi.



RESİM 3B: İkinci cerrahi operasyon sonrası klinik görünüm.

etkileyen bir ilaç grubudur. “IMS Health” verilerine göre 2006 yılına kadar tüm dünyada oral kullanım amacıyla 190 milyonun üzerinde bifosfonat içerikli ilaç reçete edildiği bildirilmiştir.⁸ Genellikle oral formu osteoporoz, intravenöz formu ise multipl miyelomanın iskeletsel lezyonları ve solid tümörlerin kemik metastazlarının tedavilerinde kullanılır. Bifosfonat kullanımına bağlı gelişen kemik nekrozları intravenöz yolla kullanımda, oral yolla kullanımdan daha büyük bir risk oluştursa da, oral kullanım sonrasında da gelişen osteonekroz vakaları mevcuttur.¹³⁻¹⁵ Bifosfonatların neden özellikle mandibula ve maksillada osteonekroz oluşturduğu kesin olarak açıklanamamıştır. Bifosfonatlar yenilenme oranı yüksek olan kemiklerde ve komşu yumuşak dokularda yüksek oranda biri-

kirler. Buna bağlı olarak mukoza bütünlüğünün bozulması halinde yara iyileşmesinin gerçekleşmediği ve açıkta kalan mandibula ve maksillada sekonder enfeksiyonların olduğu, ilerleyen dönemde de osteonekroza dönüştüğü düşünülmektedir.^{16,17} Bununla birlikte son yıllarda, bifosfonatların kapiller oluşumu ve endotel proliferasyonunu olumsuz yönde etkiledikleri belirtilmiştir. Kullanımları sonrası, alveol kemikte fazla depolanan bifosfonatların bu olumsuz etkilerinin de nekroz oluşumunu tetiklediği belirtilmiştir.¹⁸ Amerikan Oral ve Maksillofasiyal Cerrahlar Birliği tarafından teşhis kriterlerine göre bifosfonat kullanımına bağlı gelişen çene kemiği nekrozu; hastada tamamlanmış ya da hâlen devam eden bifosfonat tedavisi sonrası maksillofasiyal bölgede çenelerde radyoterapi uygulanmaksızın gelişen ve sekiz haftadan uzun süren kemik ekspoza bulunması olarak tanımlanmıştır.¹⁹

Bifosfonat kullanımına bağlı gelişen çene kemiği nekrozunun güncel olarak tanımlanmış kesin bir tedavisi bulunmamaktadır. Bifosfonat kullanımına bağlı gelişen çene kemiği nekrozunun tedavi edilmesi kanser hastalarında çok büyük öneme sahiptir. Tedavi yaklaşımında diş hekimleri, medikal onkologlar, oral ve maksillofasiyal cerrahlar ve diğer hekimleri de içerisine alan multidisipliner bir yaklaşıma ihtiyaç duyulmaktadır. Sistemik olarak kullanılan antibiyotikler ve antimikrobiyal ağız gargaraları asemptomatik ağız lezyonlarının takibinde önerilmektedir.²⁰ Bu hastaların tedavisindeki zorluk; cerrahi yaklaşım ve meydana gelen nekrotik doku debrisinin genellikle yumuşak doku ile örtülmesindeki başarısızlık ve meydana gelen kemik ekspoza.^{1,19}

Hiperbarik oksijen tedavisi tedavi sürecinde dokularda kanlanma ve oksijenasyonun artırılması amacı ile kullanılan bir tedavi seçeneğidir. Hiperbarik oksijen tedavisi çenelerin osteoradyonekrozdan korunmasında ve tedavi edilmesinde 30 yıldan fazladır kullanılan bir tedavi seçeneğidir.²¹ Bununla birlikte tedaviden istenilen başarının sağlanabilmesi için hastaların uzun tedavi seanslarına ihtiyaçları bulunmaktadır. Bu durumda hastalara ciddi maddi bir yük oluşturmaktadır. Türkiye’de bu tedavi yöntemi sadece osteoradyonekroz tedavileri

için değil, aynı zamanda dekompresyon hastalığı, karbonmonoksit ve siyanid zehirlenmesi, akut duman inhalasyonu, kafa kemikleri, sternum ve vertebraların akut osteomyelitleri, hava ve gaz embolisi gibi Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı tarafından belirlenen ve Resmi Gazete’de ilan edilmiş tıbbi rahatsızlıklar içinde kullanılmakta ve hastaların sağlık güvenceleri doğrultusunda hastalardan herhangi bir maddi talep olmaksızın tedavi ihtiyaçları karşılanmaktadır.

Hiperbarik oksijen tedavisi, bifosfonat kullanımına bağlı gelişen çene kemiği nekrozuna yardımcı tedavi olarak önerilmektedir. Hiperbarik oksijen tedavisinin yara iyileşmesini hızlandırma, ödem ve enflamasyonu azaltma, kök hücrelerin mobilizasyonu ve modelasyonunun artırılması gibi özellikleri bulunmaktadır. Yapılmış iki randomize kontrollü klinik çalışmada, hiperbarik oksijen tedavisinin bifosfonat kullanımına bağlı gelişen çene kemiği nekrozunun tedavisindeki etkinliği değerlendirilmiştir.²² Bazı görüşler hiperbarik oksijen tedavisinin kanser hücrelerini aktive edici özelliği olduğu ve metastatik gelişimi tetikleyeceği yönündedir.²³ Buna karşın Feldmeier ve ark. hiperbarik oksijen tedavisinin kanser hastalarında metastatik tümör gelişimini arttırdığına dair kanıt bulamamışlardır.²⁴ Nastro ve ark. 2007 yılında yayımlanan çalışmalarında; hiperbarik oksijen tedavisinin, çenelerin bifosfanat ilişkili osteonekrozu vakalarında kesin iyileştirici bir etkisinin olmadığını belirtmişlerdir.²⁵ Bedogni ve ark.nın yapmış oldukları çalışmada; hiperbarik oksijen tedavisinin belirgin anjiyogenik potansiyele sahip olduğu ve rezeke çene kemiğinin osteomyelitik parçasında hipervaskülarizasyona katkıda bulunduğunu belirtmişler, diğer yandan bu hipervaskülarizasyonun bifosfonatların anjiyogenik etkisiyle uygun olabileceğini ancak bifosfonat uygulamasının kesilmesinden sonra hiperbarik oksijen tedavisinin iyileşmede minimal etkisi olabileceğini belirtmişlerdir.²⁶ Yine Freiburger ve ark. 2007’de yayımlanan çalışmalarında hiperbarik oksijen tedavisinin osteonekroz lezyonlarının sayı ve boyutlarında azalmaya neden olduğunu ancak bu sonuçların elde edilmesi için bifosfonat uygulamasının bitmiş olması gerektiğini söyleyerek hiperbarik oksijen tedavisinin, bifosfonat uygulaması

devam eden hastalarda kısa bir süre sonra başarısızlıkla sonuçlandığını belirtmişlerdir.²⁷ Freiberger'ın 2009'da yayımlanan hiperbarik oksijen tedavisinin bifosfonat ilişkili çene kemiği nekrozu tedavisindeki etkisini değerlendiren çalışmada hiperbarik oksijen tedavisi sonucu remisyon oranlarının umulandan daha yüksek olduğu belirtilmiştir.²²

Mignogna ve ark. mandibulada yer alan pamidronat ve zoledronik asit tedavisi sonrası oluşan osteonekroz olgularında antibiyotik ve antiseptik gargara ile beraber 40 seans hiperbarik oksijen tedavisinin multipl orakütanöz fistülizasyonlarının kapanmasında ve ağrının azaltılmasında etkili olduğunu belirtmiştir.²⁸ Benzer olarak, Shimura ve ark., Soileau ve Kumar ve ark. rapor ettikleri bifosfonat kullanımı sonucu oluşan çene kemiği nekrozu olgularında, antibiyotik ve hiperbarik oksijen tedavisi ile ağrının giderilmesinde oldukça başarılı olduğunu belirtmişlerdir.²⁹⁻³¹ Lee ve ark., sundukları 2 vaka bildiriminde de platelet Rich Plasma ve hiperbarik oksijen tedavisi ile remisyonda tamamlanma gözlendiğini belirtmiştir.³² Magopoulos ve ark., antibiyotik, cerrahi ve hiperbarik oksijen tedavisi ile 4 olguda tam bir iyileşme meydana geldiğini rapor etmiştir.³³ Bununla birlikte, Bedogni ve ark., preoperatif antibiyotik uygulaması ve postoperatif hiperbarik oksijen tedavisi sonucu bifosfonat kullanımı sonrası osteonekroz gelişimi olan hastalarda başarılı sonuçlar elde etmişlerdir.²⁶

Bizim olgumuzda bifosfonat tedavisi bittikten sonra cerrahi müdahale sonucu mandibulasında osteonekroz meydana gelen hastada, hem pre-operatif hem de postoperatif antibiyotik uygulaması, cerrahi müdahale ve sonrasında iyileşmeyi hızlan-

dırma ve destekleme amaçlı 40 seans hiperbarik oksijen tedavisi uygulanmıştır. Tedavi sonrası elde edilen başarılı sonuç; uygulanan tedavi protokollerinin yapılan çalışmalar da referans alınarak uygun sıra ile dikkatli bir biçimde gerçekleştirilmesi ile elde edilmiştir.

Bifosfonat kullanımına bağlı gelişen çene kemiği nekrozunda multidisipliner yaklaşımın başarılı sonuçlar göstereceği açıktır. Güncel olarak bifosfonat kullanımına bağlı gelişen çene kemiği nekrozunun kesin bir tedavisi bulunmamaktadır. Hiperbarik oksijen tedavisi yardımcı bir tedavi seçeneği oluşturabilir, ancak randomize, kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Bifosfonat tedavisi alan hastaların tedaviye başlanmadan önce meydana gelebilecek olası problemler yönünden diş hekimleri ile konsülte edilmeleri çok önemlidir. Yardımcı hiperbarik oksijen tedavisi bifosfonat nedeniyle çene kemiği nekrozu olan hastalarda faydalı bir tedavi olabilir. Prensip olarak oral ya da intravenöz bifosfonat tedavisi alan hastaların tedavisinde koruyucu yaklaşım çok önemlidir. Tüm potansiyel enfeksiyon bölgeleri elimine edilmeli, oral hijyenin önemi anlatılmalı ve periyodik kontroller ile hastalar kontrol altında tutulmalıdır. Bu hastalarda tüm dental tedaviler travmatik olarak gerçekleştirilmelidir. Diş hekimleri 3 yıldan fazla süredir oral bifosfonat tedavisi alan hastalarda da çene kemiklerinde osteonekroz gelişme riskinin bulunduğunu göz ardı etmemelidirler. Her hasta bu riskin dikkate alınması ve erken bulguların teşhisinin öneminin hatırlatılması yönünden uyarılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Rodan GA, Reszka AA. Bisphosphonate mechanism of action. *Curr Mol Med* 2002;2(6): 571-7.
2. Little DG, Peat RA, Mcevoy A, Williams PR, Smith EJ, Baldock PA. Zoledronic acid treatment results in retention of femoral head structure after traumatic osteonecrosis in young Wistar rats. *J Bone Miner Res* 2003;18(11): 2016-22.
3. Astrand J, Aspenberg P. Systemic alendronate prevents resorption of necrotic bone during revascularization. A bone chamber study in rats. *BMC Musculoskelet Disord* 2002;3:19.
4. Fleisch H. Bisphosphonates: mechanisms of action. *Endocr Rev* 1998;19(1):80-100.
5. Ruggiero SL, Fantasia J, Carlson E. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;102(4): 433-41.
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. Rodan GA, Fleisch HA. Bisphosphonates: mechanisms of action. *J Clin Invest* 1996;97(12):2692-6.
8. 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.
9. Borromeo GL, Tsao CE, Darby IB, Ebeling PR. A review of the clinical implications of bisphosphonates in dentistry. *Aust Dent J* 2011;56(1):2-9.
10. Bamias A, Kastritis 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.
11. Hoff AO, Toth BB, Altundag K, Johnson MM, Warneke CL, Hu M, et al. Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. *J Bone Miner Res* 2008;23(6):826-36.
12. Zervas K, Verrou E, Teledioudis Z, Vahsevanos K, Banti A, Mihou D, et al. Incidence, risk factors and management of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma: a single-centre experience in 303 patients. *Br J Haematol* 2006;134(6):620-3.
13. Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D, et al. American Society for Bone and Mineral Research. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2007;22(10):1479-91.
14. 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.
15. 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.
16. Reid IR, Bolland MJ, Grey AB. Is bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw caused by soft tissue toxicity? *Bone* 2007;41(3):318-20.
17. Landesberg R, Cozin M, Cremers S, Woo V, Kousteni S, Sinha S, et al. Inhibition of oral mucosal cell wound healing by bisphosphonates. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;66(5):839-47.
18. Delilbaşı E. [Bisphosphonate therapy in children and its significance in dentistry: review]. *Türkiye Klinikleri J Dental Sci* 2012;18(1):97-102.
19. Lam DK, Sándor GK, Holmes HI, Evans AW, Clokie CM. A review of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws and its management. *J Can Dent Assoc* 2007;73(5):417-22.
20. Rayman S, Almas K, Dincer E. Bisphosphonate-related jaw necrosis: a team approach management and prevention. *Int J Dent Hyg* 2009;7(2):90-5.
21. Feldmeier JJ, Hampson NB. A systematic review of the literature reporting the application of hyperbaric oxygen prevention and treatment of delayed radiation injuries: an evidence based approach. *Undersea Hyperb Med* 2002;29(1):4-30.
22. Freiburger JJ. Utility of hyperbaric oxygen in treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67(5 Suppl):96-106.
23. Feldmeier JJ, Heimbach RD, Davolt DA, Brakora MJ. Hyperbaric oxygen and the cancer patient: a survey of practice patterns. *Undersea Hyperb Med* 1993;20(4):337-45.
24. Feldmeier J, Carl U, Hartmann K, Sminia P. Hyperbaric oxygen: does it promote growth or recurrence of malignancy? *Undersea Hyperb Med* 2003;30(1):1-18.
25. Nastro E, Musolino C, Allegra A, Oteri G, Cicciù M, Alonci A, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma and breast cancer. *Acta Haematol* 2007;117(3):181-7.
26. 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.
27. Freiburger JJ, Padilla-Burgos R, Chhoeu AH, Kraft KH, Boneta O, Moon RE, et al. Hyperbaric oxygen treatment and bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a case series. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65(7):1321-7.
28. Mignogna MD, Fedele S, Lo Russo L, Ciccarelli R, Lo Muzio L. Case 2. Osteonecrosis of the jaws associated with bisphosphonate therapy. *J Clin Oncol* 2006;24(9):1475-7.
29. 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.
30. Soileau KM. Oral post-surgical complications following the administration of bisphosphonates given for osteopenia related to malignancy. *J Periodontol* 2006;77(4):738-43.
31. Kumar SK, Meru M, Sedghizadeh PP. Osteonecrosis of the jaws secondary to bisphosphonate therapy: a case series. *J Contemp Dent Pract* 2008;9(1):63-9.
32. Lee CY, David T, Nishime M. Use of platelet-rich plasma in the management of oral bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a report of 2 cases. *J Oral Implantol* 2007;33(6):371-82.
33. Magopoulos C, Karakinaris G, Teledioudis Z, Vahsevanos 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.