

DERLEME

Oral bifosfonat kullanımına bağlı çene kemiği osteonekrozu olgusunda patolojik mandibular kırık: derleme ve olgu sunumu

Oral bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaw causing pathological mandibular fracture: literature review and a case report

Yrd. Doç. Dr. Gonca Duygu Çapar

Trakya Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul

Dr. Gül Merve Yalçın Ülker DDS

Okan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul

Yrd. Doç. Dr. Fatih Cabbar, DDS

Yeditepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul

Doç. Dr. Ceyda Özçakır Tomruk

Yeditepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul

Geliş Tarihi : 11 Kasım 2015

Kabul Tarihi : 26 Şubat 2016

Yazışma adresi:

Dr. Gül Merve Yalçın Ülker

Okan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul

E-mail: gmerveyalcin@gmail.com

ÖZET

Bifosfonatlar (BP) osteoporoz, metastatik kemik tümörleri ve multiple myeloma gibi hastalıklarda iskeletsel komplikasyonların engellenmesi amacı ile kullanılan ilaçlardır. Bu durumlarda kullanıldıklarında her ne kadar hastaların yaşam kalitelerini arttırsalar da; sebep oldukları bazı yan etkiler bulunmaktadır. İlaça bağlı çene kemiği osteonekrozu da (İÇKON) diş hekimliğini yakından ilgilendiren yan etkilerinden biridir. İÇKON'un oluşumundaki risk faktörlerinin en önemlilerinden biri de BP'nin tipi ve verilen total dozudur. Özellikle intravenöz BP ile tedavi edilen hastalarda osteonekroz oluşma riski, oral BP kullanımına oranla çok daha yüksektir. Oral yolla BP kullanımında komplikasyon görülme sıklığı az olmasına rağmen; nadir de olsa İÇKON lezyonları görülebilmektedir. İÇKON'da, lezyonlar genellikle sarımsı beyaz renkli kemik alanları şeklindedir. Lezyon etrafında ülserasyonlar ve ekstraoral veya intraoral fistüller görülebilmektedir. Tedavi seçenekleri hastalığın evresine göre değişmektedir. İÇKON'un başlangıç evrelerinde semptomatik lokal ve/veya sistemik antimikrobiyal ve analjezik tedavi tercih edilirken ilerleyen evrelerde lezyonun cerrahi olarak debrimanı veya rezeksiyonu tercih edilmektedir. İÇKON'un son evresinde mandibulada patolojik kırıklar oluşabilmesi ve bölgede azalan yara iyileşmesi potansiyeli bu durumu karmaşıktırmaktadır. Bu olgu raporunda, oral ibandronat kullanan 82 yaşındaki kadın hastada sol retromolar bölgede oluşan osteonekrotik alanın debrimanını takiben iyileşme sağlandıktan bir yıl sonra oluşan patolojik angulus kırığı sunulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Oral bifosfonat, osteonekroz, patolojik kırık, İÇKON.

SUMMARY

Bisphosphonates (BP) are drugs used to prevent skeletal complications of diseases like metastatic bone malignancies, multiple myeloma and osteoporosis. Although this group of drugs is improving patients' quality of life, they cause some adverse effects. One of these adverse effects is medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) and it is closely related to dental practice. The important risk factors causing MRONJ are the type and the total dosage of the drugs. Especially, patients taking intravenous BPs are more prone to suffering MRONJ lesions than those taking these medications orally. In oral BPs usage, there are few possibility to encounter complications, but MRONJ lesions could be observed in these patients. MRONJ lesions could be seen as yellowish bone areas sometimes with intra- or extraoral fistulas and surrounded ulcerative areas. Treatment options vary according to lesions' stage. In early stages of

MRONJ, symptomatic local or/and systemic antimicrobials and analgesics can be administered whereas in advanced stages, surgical debridement or resection are preferred. In the last stage of MRONJ, pathological mandible fractures could be observed and the decreased healing capacity of the area makes the situation more complicated. This case report presents an 82-year-old female using oral ibandronate with osteonecrosis in the left retromolar area and pathologic angular fracture of the mandible after one year following debridement of the osteonecrotic area.

Key Words: Oral bisphosphonate, osteonecrosis, pathologic fracture, MRONJ.

GİRİŞ

Bifosfonatlar (BP) birçok hastalığın iskeletsel komplikasyonlarının engellenmesinde en sık kullanılan antirezortif ilaçlardır. Hidroksiapatit (HA) kristallerine yüksek afiniteleri sebebi ile selektif olarak kemik yapım-yıkımının yüksek olduğu, özellikle osteoklastik kemik rezorpsiyonunun olduğu bölgelere yönelirler ve kemiğe bağlanırlar. Kemiğe bağlandıklarında osteoklastik aktiviteyi inhibe ederler ve kemiğin yeniden şekillenmesinde değişikliklere neden olurlar. Günümüzde BP'ler metastatik kemik hastalıklarının ve osteoporozun tedavisinde önemli bir rol oynamaktadır. Hem hiperkalsemi ve patolojik fraktürler gibi ciddi komplikasyonları azaltmak, hem de kemik metastazi bulunan kanser hastalarının hayat kalitesini arttırmak ve ağrı şikayetlerini azaltmak amacı ile kullanılmaktadır¹.

BP'ler hastalar tarafından genellikle iyi tolere edilebilen ilaçlar olmalarına rağmen, nadir olmakla hipokalseminin ve osteomalazinin yanı sıra gastrik ülser oluşumu ve nefrotoksisite gibi bazı komplikasyonlara sebep olmaktadır². Bu komplikasyonların yanı sıra oral ve maksillofasiyal cerrahi alanını yakından ilgilendiren bir komplikasyon olan 'İlaça Bağlı Çenelerin Osteonekrozu'na sebep olmaktadır. İlk başlarda oluşan bu oral mukoza ülserlerinin, alendronatın başka bir yan etkisi olan ve direk travmadan kaynaklanan özefagal ülser ile benzer oldukları düşünülmüştür³. 2001 yılından itibaren BP türevi ilaçların kullanımının artması ile 'Bifosfonata Bağlı Çene Kemiği Osteonekrozu (BİÇKON) - Biphosphonate Related Osteonecrosis of the Jaw (BRONJ) vakası artmış; fakat hiçbir literatürde bu isimle yer almamıştır. BİÇKON ilk olarak Marx ve arkadaşları tarafından 2003 yılında yayınlanmış ve literatürde yerini almıştır⁴⁻⁷. American Oral ve Maksillofasiyel Cerrahi Birliği (AAOMS)'nin 2007 ve 2009 yıllarında BİÇKON ile ilgili yayınladığı görüş bildirgelerinde, BİÇKON 'daha önce baş boyun bölgesinden radyoterapi almamış, BP kullanmakta olan veya kullanmış hastaların çenelerinde

8 haftadan daha uzun süredir ekspozite kemik varlığı ve spontan olarak iyileşememe durumu ile karakterize klinik tablo' olarak tanımlanmıştır^{8,9}.

İlerleyen yıllarda BP'lerin çenelerde sebep olduğu bu duruma "Denosumab" gibi antirezortif¹⁰ ve "Bevacizumab" veya "Sunitinib" gibi antianjiogenetik¹¹ ilaçların da sebep olduğu bildirilmiş ve AAOMS'un 2014 yılında yayınlamış olduğu son görüş bildirgelerinde tüm bu ilaçların sebep olduğu osteonekroz durumu 'İlaça Bağlı Çene Kemiği Osteonekrozu (İÇKON) - Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ)' adı altında toplanmıştır¹.

İÇKON'un sıklığı oral yoldan BP kullanan hastalarda milyonda 7 iken, IV yoldan BP kullananlarda bu oran %1-12'ye yükselmektedir¹². 2008 yılında yapılmış olan kapsamlı bir çalışmada İÇKON teşhisi konan hastaların %43'ünün zoledronat, %27'sinin pamidronat, %23'ünün zoledronat ve pamidronat, %4'ünün alendronat, %2'sinin ise ibandronat (IV yoldan) kullanıldığı bildirilmiştir. Bu hastaların %48'i multiple myelom, %36'sı meme kanseri, %7'si prostat kanseri, %3'ü diğer metastatik kanser, %5'i ise osteoporoz hastalarıdır. Vakaların %67'si mandibulada, %26'sı maksillada; %8'i ise her iki çenede birden görülmüştür. Maksillanın vaskülarizasyonunun mandibuladan daha fazla olmasının; mandibulada maksilladan daha fazla osteonekroz görülmesinin sebebi olabileceği bildirilmiştir¹³.

Literatürdeki ilk İÇKON vakasından bu yana geçen süreye rağmen bu hastalığın patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır^{5,14}. Bugüne kadar yapılmış olan çalışmalarda İÇKON'un patofizyolojisinde kemiğin yeniden şekillenmesinde değişiklik veya kemik rezorpsiyonunun aşırı baskılanması, anjiogenezin inhibe edilmesi, sürekli mikrotravma varlığı sonucu kemikte mikro kırık oluşumu ve periodonsiyum aracılığıyla bakteri invazyonunun kombinasyonu ile oluşan sinerjinin etkisi, doğuştan gelen veya edinilmiş bağışıklığın baskılanması, D vitamini yetersizliği, BP'lerin yumuşak dokularda sebep olduğu toksisite ve enflamasyon veya enfeksiyon varlığı gibi teorilerden bahsedilmektedir¹².

İÇKON oluşumundaki risk faktörlerinin en önemlilerinden biri de BP'nin tipi ve verilen total dozudur. Özellikle intravenöz (iv) BP ile tedavi edilen kanser hastalarında osteonekroz oluşma riski, oral BP kullanımına oranla çok daha yüksektir. Bununla birlikte oral BP kullanan hastalarda da osteonekroz olguları bildirilmiştir. Olgularla ilgili tipik semptomlar; enfeksiyon, yumuşak doku ödemi, ağrı, dişlerde mobilite, ağız kokusu, pü çikışı ve ekspozite nekrotik kemik varlığıdır. Semptomlar sıklıkla

diş çekimi sonrasında da görülmektedir ancak spontan olarak da gelişebilmektedir. Bazen ilk bulgular dental veya periodontal hastalıkları da taklit edebilmektedir^{1,15}.

İÇKON'un en sık karşılaşılan klinik bulgusu olan nekroze alveol kemiği osteoradyonekroz veya osteomyelit vakalarında da görülebileceğinden hastanın medikal ve dental anamnezi önem taşımaktadır. AAOMS'un AAOMS'un 2007 yılında yayınladığı görüş bildirgesi 2009 yılında güncellenmiştir. AAOMS'un 2014 yılında yayınlamış olduğu yeni görüş bildirgesinde ise birinci maddede "halen veya daha önce BP tedavisi uygulaması" fadesi kullanılmışken şimdi bu ifade "halen veya daha önce antirezorptif veya antianjiogenetik tedavisi uygulaması" olarak güncellenmiştir.¹

- Daha önce veya aktif olarak antirezorptif veya antianjiogenetik tedavisi uygulanması
- Alt veya üst çenede 8 haftadan daha uzun süredir var olan nekroze veya açığa çıkmış kemik (8 haftadan daha kısa süredir var olan açığa çıkmış kemik takip edilerek yumuşak dokuların kapanıp kapanmadığı gözlenmelidir).
- Çene kemiklerine radyoterapi almaması

İÇKON'da, lezyonlar genellikle sarımsı beyaz renkli kemik alanları şeklindedir. Lezyon etrafında ülserasyonlar ve ekstraoral ve/veya intraoral fistüller görülebilmektedir. Hastalarda, tipik olarak orofasiyal ağrı, diş ağrısı, trismus, enfeksiyon, fistülizasyon, dişlerde mobilité, dudakta parestezi ve hissizlik görülmektedir. Bu bulgular, periodontal dokularda yıkım ve iyileşmeyen mukoza ülserleri olarak görülebilir. Klinik olarak belirgin hale gelmeden osteonekroz oluşabilir^{14,16}. İÇKON vakalarında anatomik komşuluğa bağlı olarak mandibulada hissizlik oluşabileceği, inferior alveolar sinir tutulumunda Vincent belirtisinin oluşabileceği bildirilmektedir^{6,17,18}. Maksillada ise İÇKON vakalarında oroantral fistül oluşan hastalardan bahsedilmektedir¹⁹.

İÇKON'un dört evresi bulunmaktadır. Antirezorptif veya antianjiogenetik ilaç kullanan hastalar risk grubundaki hastalardır. Bu hastalarda herhangi bir tedavi gerekli değildir ve hasta sadece bilgilendirilmelidir. İÇKON'un dört evresi bulunmaktadır. Evre 0'da nekrotik kemik klinik olarak gözlenmemektedir. Spesifik olmayan klinik bulgular ve semptomlar mevcuttur. Bu hastalarda semptomatik tedavi analjezik ve antibiotik kullanımını da içeren sistemik tedavi uygulanmalıdır. Evre 1'de, enfeksiyon bulgusu olmadan asemptomatik hastada açığa çıkmış nekrotik kemik mevcudiyeti gözlenir. Bu durumda oral antibakteriyel ağız gargaraları önerilmelidir; hastanın 3 aylık periyotlarla klinik olarak izlenmesi ve hasta eğitimi gerçekleştirilmelidir. Hekiminin antirezorptif veya antianjiogenetik tedavi

endikasyonlarını yeniden gözden geçirmesi sağlanmalıdır. Evre 2'de ilgili bölgede ağrı, açığa çıkmış nekrotik kemik varlığı ve eritemle birlikte enfeksiyon mevcuttur ve bu klinik tablolara ek olarak ilgili bölgede pürülan drenaj olabilir. Osteonekroza ek olarak enfeksiyonu da eşlik ettiği bu durumlarda, oral antibakteriyel ağız gargaraları ve oral antibiyotiklerle semptomatik tedavi uygulanmalıdır. Ağrı kontrolü amacı ile hastaya analjezikler reçete edilebilir. Cerrahi olarak yumuşak doku irritasyonunu ortadan kaldırmak amacıyla yüzeysel debridman yapılmalıdır. İÇKON'un son evresi olan evre 3'te, evre 2'deki semptomlara ek olarak ekstraoral fistül varlığı, oroantral/oronazal açıklık veya osteolizis varlığı, nekrotik kemik büyüklüğünün alveol kemiği sınırlarını aşarak patolojik kemik kırığı oluşturabilecek kadar büyük olması (örn. mandibulada basis mandibulaya kadar; maksillada maksiller sinüs ve zigomaya kadar uzanması) gibi semptomlardan en az biri mevcuttur. Bu evrede de oral antibakteriyel ağız gargaraları ve antibiyotiklerle enfeksiyon kontrol altına alınmalıdır. Ağrı kontrolü amacı ile hastaya analjezikler reçete edilmelidir. Cerrahi olarak nekrotik kemiğin debridmanı veya rezeksiyonu yapılmalıdır¹. Bu evrede hem antirezorptif veya antianjiogenetik ilaç kullanımının bölgedeki lokal iyileşme potansiyelinin azaltmış olması hem de hastanın sistemik durumu bu durumun tedavisini karmaşık hale getirmektedir. Bu makalede oral BP kullanımına bağlı evre 2 İÇKON olgusunda, osteonekrotik alanın debridmanı ve tam iyileşme sağlanmasını takiben, angulus mandibulada patolojik kırık oluşumu sunulmuştur.

OLGU RAPORU

82 yaşında kadın hasta, alt sol yirmi yaş dişi bölgesinde enfeksiyon şikayeti ile kliniğimize başvurdu. Yapılan klinik muayenede 35, 36, 37 ve 38 numaralı dişlerin eksik olduğu, dişsiz alt sol yirmi yaş bölgesinden retromolar bölgeye doğru uzanan sarı ve ağrısız ekspoze kemik alanı bulunduğu görüldü (Resim 1). Hastadan alınan sistemik anamnezde, hastanın 10 senedir osteoporoz endikasyonu ile ayda bir oral



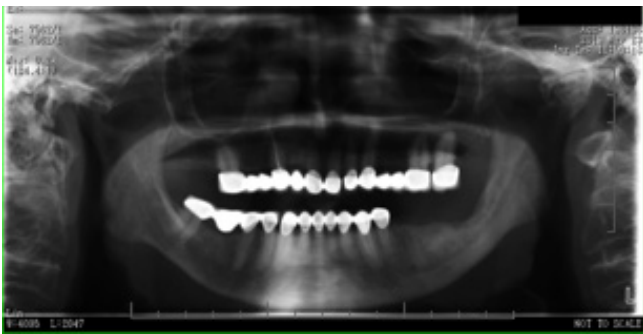
Resim 1: Sol retromolar bölgede gözlenen osteonekrotik alan

ibandronat (Boniva) kullandığı ve kliniğimize başvurmadan bir sene önce bölgeden diş çektirdiği öğrenildi. Yapılan radyolojik muayenede alt sol yirmi yaş bölgesi ve retromolar bölgede sınırları belirgin olmayan radyolüsent alan görüldü. Hastanın doktoru ile yapılan konsültasyon sonucunda üç aylık bir ilaçsız dönem sonrasında lezyonun debrimanına ve patolojik incelemesine karar verildi. Bu üç aylık dönemin sonunda intravenöz sedasyon, inferior alveolar sinir bloğu ve lokal infiltrasyon anestezisi (Ultracaine Ds ampul 2 ml) ile lezyonun debrimanı, beslenen kemiğe ulaşılan kadar yapıldı ve bölge primer olarak kapatıldı (Resim 2).



Resim 2: Bölgenin primer olarak kapatılması

Alınan doku örnekleri patolojik incelemeye gönderildi. Yapılan histopatolojik inceleme sonucunda fibrotik dokunun çevrelediği avasküler nekrotik kemik alanları görüldü. Hastanın yapılan takiplerinde yumuşak dokuda sağlıklı bir iyileşme olduğu gözlemlendi ve herhangi bir enfeksiyon bulgusuna rastlanmadı (Resim 3).



Resim 3: Radyografik olarak bölgede gözlenen iyileşme

Debrimanı ve iyileşmeyi takip eden bir sene sonunda hasta kliniğimize sol yanakta şişlik, ağrı ve trismus ile tekrar başvurdu. Klinik ve radyolojik muayene sonucunda sol mandibular angulus bölgesinde, debriman yapılan bölgeden angulusun alt köşesine kadar uzanan bir patolojik kırık gözlemlendi (Resim 4).



Resim 4: Sol angular bölgede oluşan patolojik kırık

TARTIŞMA

Patolojik kırıklar mandibulada İÇKON'un en ileri seviyesinde meydana gelmektedir. Literatürde bildirilen İÇKON'a bağlı patolojik kırık olgusu az olduğundan dolayı tedavi yaklaşımları ile ilgili de az bilgi bulunmaktadır^{13,20}.

İÇKON vakalarının çoğunlukla mandibulada görülmesi (kaynak) ve İÇKON lezyonlarının ilerlemeye olan eğilimleri patolojik kırıklarla karşılaşma ihtimalimizi arttırmaktadır. Oluşan bu komplikasyon, antirezorptif veya antianjiogenetik kullanımının artması ve bu hastaların sistemik durumları ve/veya yaşları göz önünde bulundurulduğunda hastaların yaşam kaliteleri açısından önemli bir problem haline gelmektedir¹⁻²¹.

Geniş İÇKON lezyonlarının ve patolojik kırıkların tedavisi hastadaki eşlik eden diğer lokal ve sistemik durumlar yüzünden oldukça zordur. İÇKON'a bağlı patolojik kırıklar genellikle geniş osteonekrotik alanlar sebebi ile ya da osteonekrotik alan temizlendikten sonra olmaktadır. Bugüne kadar İÇKON'un farklı seviyelerinin tedavisine yönelik AAOMS'un görüş bildirgeleri dahil kanıta dayalı bir tedavi prensibi bulunmamaktadır. Literatürde bazı yazarlar uzun süreli antibiyotik ilaç ve antimikrobiyal ağız gargaraları gibi konservatif tedavi seçeneklerini önermektedirler^{22,23}; fakat konservatif yaklaşım literatürde geçen bu vakaların üçte ikisinden daha azında ancak geçici bir iyileşme sağlayabilmektedir²³⁻²⁵. Buna karşın literatürde lezyonun patolojik kırık, ekstraoral fistül oluşumu gibi daha ileri komplikasyonlara sebep olmadan cerrahi olarak uzaklaştırılmasının, olguların yaklaşık %80'inin tedavisinde başarılı olduğu bildirilmektedir²⁶⁻³⁰. AAOMS'un 2014 yılında yayınlamış olduğu görüş bildirgesinde, hastanın BP cinsinin ve kullanım süresinin İÇKON oluşmasına olan etkisi bildirilmiştir¹. Kanser hastalarında Zolendronik Asit (ZA) kullanımı % 0,7-6,7 oranında osteonekroza neden olurken; kullanmayan hastalara göre İÇKON'a 50-100 kat daha fazla rastlanmaktadır. ZA kullanan hastalarda ilk bir sene osteonekroz oluşma oranı % 0,6; ikinci sene % 0,9; üçüncü sene % 1,3 olarak bildirilmiştir. Kanser hastalarında BP

kullanımının, osteoporoz endikasyonu ile oral BP kullanan hastalara göre 100 kat daha fazla çenelerde osteonekroz oluşturma olasılığı vardır. Oral BP kullanan hastalarda da, lezyonun oluşma riski ilacın kullanım süresine bağlıdır. Oral BP kullanan hastalarda ilk sene İÇKON oluşma oranı % 0,1 olarak bildirilirken; ortalama 4 sene sonunda (yaklaşık 4,4 sene) bu oran % 0,21'e kadar çıkmaktadır. Oral BP kullanan hastalarda ilk sene İÇKON oluşma oranı % 0,1 olarak bildirilirken; ortalama 4 sene sonunda (yaklaşık 4,4 sene) bu oran % 0,21'e kadar çıkmaktadır.¹ Olgudaki hasta 10 sene boyunca osteoporoz endikasyonu ile düzenli olarak oral BP kullanmıştır. Hastadan alınan anamnezde hasta bir sene önce 38 nolu dişini çektirmiştir ve hasta kliniğimize başvurana kadar lezyon asemptomatik olarak ilerlemiştir.

Daha önce de bahsedildiği üzere, literatüre bakıldığında evre 2 İÇKON tedavisi için iki farklı görüş yer almaktadır. Bu olgu sunumunda hem bölgede süregelen enfeksiyon sebebi ile; hem de başarının daha yüksek olmasından dolayı cerrahi debriman tercih edilmiştir. AAOMS'un 2009 yılında yayınlanmış olduğu görüş bildirgesinde cerrahi öncesi 3 ay ve cerrahiye takiben 3 ay ilaçsız dönem önerilmektedir. Sunulan olguda, görüş bildirgelerine ve güncel literatüre uygun bir şekilde tedavi edilen evre 2 İÇKON lezyonu, tedavi sonrasında iyileşmeyi takiben bir sene içinde tekrarlamıştır. Bu olguda hastaya cerrahi debrimandan 3 ay önce ilacı bırakılmış ve yumuşak dokuda iyileşme gözlemlenince 3 ay sonra hasta ilacına tekrar başlatılmıştır. Osteonekrozun evresi ve/veya boyutu ne olursa olsun yumuşak dokuda irritasyona sebep olan ve gevşek olan kemik sekesterleri sağlıklı kemikten uzaklaştırılmalı veya şekilleri düzeltilmelidir. Böylece yumuşak dokunun iyileşmesi için uygun ortam sağlanacaktır³¹. Fakat iyileşmeyi takiben bir sene içinde lezyonun daha da ilerlemesi ve patolojik kırığa sebep olması yapılan tüm tedavilerin başarısız olmasına neden olmuştur.

SONUÇ

Sonuç olarak İÇKON lezyonunun evresi ne olursa olsun enfeksiyona sebep olabilecek tüm ihtimaller ortadan kaldırılmalıdır. Hastalarda İÇKON'un cerrahi tedavisi sonrasında her ne kadar iyileşme sağlansa da; BP grubu ilaçların uzun yıllar kemikte depolandığı ve bu durumun tekrarlayabileceği; hatta daha da agresifleşebileceği unutulmamalıdır. Bu hastalarda kısa zaman aralıklarla uzun dönem klinik ve radyolojik takip gereklidir.

REFERENCES

1. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Gordday R, Aghaloo T, Mehrotra B, O’Ryan F. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw—2014 Update. *J Oral Maxillofac Surg* 2014;72(10):1938–1956.
2. Conte P, Guarneri V. Safety of intravenous and oral bisphosphonates and compliance with dosing regimens. *Oncologist* 9 Suppl 2004;4: 28-37.
3. de Groen PC, Lubbe DF, Hirsch LJ, Daifotis A, Stephenson W, et. al. Esophagitis associated with the use of alendronate. *N Engl J Med* 1996;335: 1016-1021.
4. Migliorati CA. Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis. *J Clin Oncol : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2003;21: 4253-4254.
5. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61(9):1115- 1117.
6. Migliorati CA. Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis. *J Clin Oncol : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2003;21: 4253-4254.
7. Wang J, Goodger NM, Pogrel MA. Osteonecrosis of the jaws associated with cancer chemotherapy. *J Oral Maxillofac Surg: official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* 2003;61: 1104-1107.
8. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65: 369-376.
9. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, et al: American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws—2009 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67:2.
10. Aghaloo TL, Chaichanasakul T, Bezouglaia O, Kang B, Franco R, Dry SM, Atti E, Tetradis S. Osteogenic potential of mandibular vs. long-bone marrow stromal cells. *J Dent Res.* 2010;89(11):1293-1298.
11. Serra E, Paolantonio M, Spoto G, Mastrangelo F, Tetè S, Dolci M. Bevacizumab- related osteonecrosis of the jaw. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2009;22(4):1121- 1123.
12. Tsurushima, H, Kokuryo, S, Sakaguchi, O, Tanaka, J, Tominaga, K. Bacterial promotion of bisphosphonate-induced osteonecrosis in Wistar rats. *Int J Oral Maxillofac. Surg* 2013;42, 1481–1487.
13. Abu-Id, M.H, Warnke, P.H, Gottschalk, J, Springer, I, Wiltfang, J, Acil, Y et. al. Bis-phossy jaws” — high and low risk factors for bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. *J Craniomaxillofac Surg* 2008;36, 95–103.
14. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, et al: Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;62:527.
15. Crawford B.S., McNulty R.M, Kraut E.H and Turowski R.C. Extended Use of Intravenous Bisphosphonate Therapy for the Prevention of Skeletal Complications in Patients with Cancer. *Cancer Investigation* 2009;27: 984-988.
16. Bagan JV, Murillo J, Jimenez Y et. al. Avascular jaw osteonecrosis in association with cancer chemotherapy: series of 10 cases. *J Oral Pathol Med,* 2005;34:120–123.
17. Otto, S, Hafner, S, Grötz, K.A. The role of inferior alveolar nerve involvement in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67, 589-92.
18. 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;Jul 1;104:83-93.
19. Mast, G, Otto, S, Mücke, T, Schreyer, C, Bissinger, O, Kolk, A, Wolff, K.D, Ehrenfeld, M, Stürzenbaum, S.R, Pautke, C. Incidence of maxillary sinusitis and oro-antral fistulae in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Craniomaxillofac Surg* 2012;40, 568-71.
20. Wongchuensoontorn C, Liebehenschel N, Wagner K, et. al. Pathological fractures in patients caused by bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: report of 3 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67:1311–1316
21. Otto S, Pautke C, Hafner S, Hesse R, Reichardt LF, Mast G, Ehrenfeld M, Cornelius CP. Pathologic fractures in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw—review of the literature and review of our own cases. *Craniomaxillofac Trauma Reconstr.* 2013 Sep;6:147-54.
22. 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;102:433–441
23. Montebugnoli L, Felicetti L, Gissi DB, Pizzigallo A, Pelliccioni GA, Marchetti C. Bisphosphonate-associated osteonecrosis can be controlled by nonsurgical management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;104:473–477
24. Badros A, Terpos E, Katodritou E, et. al. Natural history of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2008;26:5904–5909
25. Van den Wyngaert T, Claeys T, Huizing MT, Vermorken JB, Fossion E. Initial experience with conservative

- treatment in cancer patients with osteonecrosis of the jaw (ONJ) and predictors of outcome. *Ann Oncol* 2009;20:331–336
26. Stanton DC, Balasarian E. Outcome of surgical management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: review of 33 surgical cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67:943–950
 27. Pautke C, Bauer F, Otto S, et al. Fluorescence-guided bone resection in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: first clinical results of a prospective pilot study. *J Oral Maxillofac Surg* 2011; 69:84–91
 28. Markose G, Mackenzie FR, Currie WJ, Hislop WS. Bisphosphonate osteonecrosis: a protocol for surgical management. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2009;47:294–297
 29. Carlson ER, Basile JD. The role of surgical resection in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67(5, Suppl):85–95
 30. 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;66:831–832
 31. Freiburger JJ, Padilla-Burgos R, McGraw T, et al: What is the role of hyperbaric oxygen in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a randomized controlled trial of hyperbaric oxygen as an adjunct to surgery and antibiotics. *J Oral Maxillofac Surg* 70:1573, 2012;