

Is using Bisphosphonate a Contraindication for Dental Treatments?

Mohadese Heidari¹,
Sepideh Motevali²,
Avideh Maboodi³,
Farhad Sobouti⁴

¹ Assistant Professor, Dental Implant Research Center, Dentistry Research Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

² General Dentist, Student Research Committee, Faculty of Dentistry, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

³ Assistant Professor, Department of Periodontology, Diabetes Research Centre, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁴ Assistant Professor, Department of Orthodontics, Faculty of Dentistry, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received August 6, 2016 ; Accepted September 12, 2017)

Abstract

Bisphosphonates include a group of medicines used in treatment of specific bone diseases, such as multiple myeloma and osteo- high metastatic cancers. Though the exact mechanism of such medicines has not yet been known, the role these medicines play in the suppression of innervations and bone remodeling has been proved. Bisphosphonate related osteonecrosis of jaws (BRONJ) is a complication caused by using Bisphosphonates. It is a rare affliction, but, when it occurs, it brings about grave consequences for the patients including pathological fractures in the mandible. The BRONJ prevalence in patients who take intravenous Bisphosphates (BPs), such as Zoledronate, and Pamidronate is significantly higher than that in patients taking such medicines orally. The probability of BRONJ onset in mandible is twice higher than in maxilla; and some 60-70% of the patients are reported to be inflicted with BRONJ following dental surgeries. The signs and symptoms may occur prior to the presence of osteonecrosis, which include pain, loose teeth, and membranous lesions. The imaging features in BRONJ are non-specific. Peri-apical and panoramic imaging are the primary screening indices, while CT scanning and MRI provide us with more accurate information. Nonsurgical treatment protocols include anti-pain medicines, antibiotics, and anti-microbial mouthwashes, while surgical treatments include debriding and resection which are being suggested in more advanced cases.

Keywords: Bisphosphonate, osteonecrosis of the jaws, dental treatments

J Mazandaran Univ Med Sci 2017; 27 (154):232-244 (Persian).

آیا مصرف بیس فسفونات ها کمتر اندیکاسیون در مان های دندانپزشکی است؟

محدثه حیدری^۱

سپیده متولی^۲

آویده معبودی^۳

فرهاد ثبوتی^۴

چکیده

بیس فسفونات ها دسته ای از دارو ها هستند که برای درمان بیماری های خاص استخوانی مانند مالتیپل میلوما و سرطان های متاستاتیک استخوانی استفاده می شوند. اگرچه مکانیسم عمل دقیق بیس فسفونات ها شناخته نشده، ولی نقش این دارو ها در سرکوب رگ زایی و ریمادلینگ استخوانی ثابت شده است. استئونکروز فکین (BRONJ) عارضه ای جانبی در بیمارانی است که بیس فسفونات دریافت می کنند، این عارضه به ندرت رخ می دهد ولی در صورت وقوع، مشکلات جدی برای بیماران به وجود می آورد و حتی می تواند منجر به شکستگی های پاتولوژیک در مندیبل شود.

شیوع BRONJ در بیمارانی که بیس فسفونات داخل وریدی مانند زالندرونات و پامیدرونات مصرف می کنند، به صورت چشم گیری از بیمارانی که بیس فسفونات خوراکی مصرف می کنند، بیش تر است. احتمال وقوع BRONJ در مندیبل ۲ برابر ماگزیلاست و ۶۰-۷۰ درصد بیماران، به دنبال جراحی های دندانپزشکی به BRONJ مبتلا می شوند.

علائم و نشانه ها ممکن است قبل از وقوع استئونکروز مشاهده شوند که شامل درد، لقی دندان ها و زخم های مخاطی است. ویژگی های تصویربرداری در BRONJ اختصاصی نیست. رادیوگرافی های پری اپیکال و پانورامیک شاخص های غربالگری اولیه هستند، در حالی که CT و MRI اطلاعات کامل تری در اختیار ما می گذارند. درمان های غیر جراحی شامل دارو های ضد درد، آنتی بیوتیک ها و دهان شویه های ضد میکروبی و درمان های جراحی شامل دبریدمان و ریسکشن است که در مراحل پیشرفته تر توصیه شده است.

واژه های کلیدی: بیس فسفونات، استئونکروز فکین، درمان های دندانپزشکی

مقدمه

بالینی مانند علائم معده ای - روده ای در موارد مصرف خوراکی و بالا رفتن کراتینین سرم، تب درجه پایین گذرا، آرترا لژی و افزایش درد استخوانی در موارد مصرف تزریقی به ندرت اتفاق می افتد (۲). اگر چه مطالعات اخیر، استئونکروز فکین را به عنوان یک

بیس فسفونات ها (Bisphosphonate-BP) دسته ای از بیروفسفات ها هستند که معمولاً برای درمان متاستاز های استخوانی، مالتیپل میلوما، استئوپروز و سایر بیماری های استخوانی استفاده می شوند (۱). به طور کلی این دارو ها به خوبی قابل تحمل هستند و عوارض جانبی

E-mail: farhad_sobouti@yahoo.com

مؤلف مسئول: فرهاد ثبوتی - ساری، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۱. استادیار، گروه پرودنتیکس، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۲. دندانپزشک عمومی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۳. استادیار، گروه پرودنتیکس، مرکز تحقیقات دیابت، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۴. استادیار، گروه ارتودنتیکس، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۵/۵/۱۶ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۵/۱۱/۱۲ تاریخ تصویب: ۱۳۹۶/۶/۲۱

Hellstein و Marek استئونکروز استخوانی با بیماری jaw Phossy مقایسه کردند. در سال ۱۸۴۵، تعدادی نکروز فکین در کارکنان معادن کبریت سازی گزارش شد. این افراد روزانه بخارات فسفر را استنشاق می کردند که منجر به تجمع ترکیبات فسفر در استخوان می شد (مندیل یا ماگزایلا). این شرایط به شدت دردناک بود و همراه با ترشحات آلوده ای بود که بیماران را برای اطرافیان غیر قابل تحمل می کرد. ابتلای افراد زیادی به این بیماری به تغییر در بهداشت منتهی شد. این اختلال وابسته به شغل، jaw Phossy زنم گرفت. موارد اولیه Phossy jaw مانند افراد مبتلا به استئورادیونکروز مورد درمان قرار گرفتند (۸).

نتایج تحقیقات Hellstein و Marek نشان داد که phossy jaw و bisphossy jaw کنونی مشابه هم هستند (۱۱).

فارماکولوژی

بیس فسفونات ها آنالوگ های غیر قابل متابولیسه ی پیروفسفات ها هستند که عمر بالایی (حدود ۱۰ سال) در استخوان دارند. بیس فسفونات ها شامل ۲ گروه اصلی هستند: نسل اول فسفونات های حاوی نیتروژن و نسل دوم بیس فسفونات های فاقد نیتروژن.

بیس فسفونات های نسل اول مانند etidronate و clodronate بیش تر از ۳۰ سال در موارد بالینی مورد استفاده قرار گرفته اند. این داروها شامل یک گروه جانبی ساده هستند که به اتم کربن مرکزی متصل هستند و عملکرد ضعیفی دارند.

نسل دوم بیس فسفونات ها مانند alendronate ، pamidronate و ibandronat حاوی نیتروژن هستند. این بیس فسفونات ها یک زنجیره جانبی آلیفاتیک اضافه دارند که حاوی یک اتم نیتروژن است. رزیدونات و زالندرونات قوی ترین بیس فسفونات های نسل دوم هستند. رزیدرونات یک حلقه هیتروسایکلیک در ساختار خود دارد و زالندرونات یک حلقه ای ایدازول

مشکل جدی در ارتباط با مصرف طولانی مدت این داروها نشان می دهد، در این شرایط بافت استخوان فکین بعد از تروماهای کوچکی مانند کشیدن دندان ترمیم نمی شود و استخوان در معرض محیط دهان قرار می گیرد (۳).

BRONJ اولین بار توسط Marx و Stern در سال ۲۰۰۲ شرح داده شد (۴). اولین مطالعه گسترده Case series در ارتباط با BRONJ در سال ۲۰۰۳ توسط Marx و در سال ۲۰۰۴ توسط Ruggiero و همکاران منتشر شد. از آن تاریخ تا کنون مطالعات زیادی درباره ی BRONJ منتشر شده است (۵، ۶).

Marx در سال ۲۰۰۳، ۳۶ بیمار مبتلا به استخوان اکسپوز شده دردناک در مندیل یا ماگزایلا که به درمان های جراحی پاسخ نمی دادند را گزارش کرد. تمام این بیماران برای کنترل بدخیمی های استخوانی پامیدرونات (Aredia) یا زالندرونات (Zometa) مصرف می کردند (۷). در ابتدا ارتباط بین استئونکروز فکین با مصرف داروهای بیس فسفونات، توسط تیم Nouarits تکذیب شد Tarassoff و Csermak که از اعضای این تیم بودند، استئونکروز فکین را به شیمی درمانی و دگزامتازونی که بیماران مبتلا به بدخیمی مصرف کرده بودند، نسبت دادند (۸).

Case report های که Carter و همکاران، miglorati و Ruggiero و همکاران ارائه دادند، ارتباط بین مصرف BP و BRONJ را مورد توجه جامعه پزشکی قرار داد.

Carter و همکارانش، ۵ مورد استخوان اکسپوز شده دردناک در مندیل یا ماگزایلا را ارائه دادند. همه بیماران پامیدرونات یا آلدرونات دریافت کرده بودند و طول مدت درمان از ۶ ماه تا ۶ سال بود (۹) Ruggiero و همکارانش، ۶۳ مورد استئونکروز فکین در ارتباط با مصرف BP ارائه دادند. ۵۶ بیمار مبتلا به بدخیمی، برای حداقل یک سال BP داخل وریدی دریافت کرده بودند و ۷ بیمار برای درمان استئوپروز به صورت مزمن BP خوراکی مصرف کرده بودند (۱۰).

۵ تا بی و ۲ اتم نیتروژن دارد که موجب افزایش اثر آن می شود (۱۲، ۱۳).

نسل جدیدتر BP های حاوی نیتروژن مانند زالندرونات، پامیدرونات و ایندرونات فعالیت های بالینی قوی تری از نسل اول دارند. زالندرونات ۱۰۰ برابر قوی تر از پامیدرونات و قوی ترین بیس فسفونات شناخته شده است (۱۴، ۱۵).

همه بیس فسفونات ها یک زنجیره اصلی مشترک دارند، گرچه آن ها آنالوگ های پیروفسفات هستند، اما از نظر ساختاری در اتم کربنی که مولکول های فسفات را بهم متصل می کند، متفاوت است. این مورفولوژی باعث پایداری عملکرد آن ها و مقاومت در برابر هیدرولیز می شود. حضور گروه هیدروکسیل در گروه جانبی منجر به تمایل بالا به استخوان و در نتیجه لوکالیزه شدن در استخوان می شود. ترکیبات شیمیایی قوی تر با تغییر در یک زنجیره جانبی دیگر تولید شده که همان بیس فسفونات های نسل دوم هستند (۱۳).

فارماکولوژی بالینی BP های داخل وریدی با جذب روده ای کم و جذب انتخابی بالا به استخوان مشخص می شود.

BP های خوراکی، bioavailability کم تر از ۵ درصد دارند؛ زمانی که BP در خون ناپدید می شود، به سرعت در استخوان آشکار می گردد و تنها در زمان تحلیل استخوان به دلیل turn over آزاد می شوند (۱۶).

نحوه ی عملکرد بیس فسفونات ها

مکانیسم های متعددی برای توضیح نحوه ی عملکرد BP ها گزارش شده است، از جمله القای آپوپتوز و اختلال در سیکل سلولی. این داروها هم چنین اثرات ضد مهاجمی، ضد رگ زایی و ضد مهاجرتی دارند (۱۷، ۱۸). تا به امروز اطلاعات روشنی درباره مولکول های هدف به دست نیامده است. در لیست زیر مکانیسم های عمل پیشنهادی بیس فسفونات ها قید شده است:

۱- نسل اول بیس فسفونات ها مانند etidronate و clodronate، گروه آمین ندارند. آن ها به فرم آنالوگ های ATP متابولیزه می شوند و داخل استئوکلاست ها تجمع می یابند و آپوپتوز را القا می کنند (۱۹).

۲- بیس فسفونات ها متالوپروتئیناز های ماتریکس متعددی را که در رشد سرطان دخیل هستند، سرکوب می کنند (۱۸).

۳- بیس فسفونات ها اثر ضد رگ زایی دارند.

۴- بیس فسفونات ها با تحریک استئوبلاست ها برای تولید فاکتور مهار استئوکلاست در تحلیل استخوان شرکت می کنند.

۵- بیس فسفونات ها مهار کننده های قدرتمند ماکروفاژها که از دودمان استئوکلاست ها هستند، می باشند.

۶- سایر مکانیسم ها شامل سرکوب پروتون ATP از استئوکلاست ها، فسفاتازها و سایر آنزیم های لیزوزمال است.

فضای بین سلولی استئوکلاست ها در حین پروسه تحلیل استخوان توسط پمپ های پروتون مستقر در ruffled border غشای استئوکلاست ها اسیدی می شود. این محیط اسیدی منجر به حل شدن بلورهای هیدروکسی آپاتیت و آزاد شدن بیس فسفونات بیش تر می شود که طی اندوسیتوز وارد استئوکلاست ها می شود.

به جز استئوکلاست ها، بعضی از بیس فسفات های قوی مانند پامیدرونات و زالندرونات، القا کننده های آپوپتوز در سایر سلول های سرطانی مانند مالینوما، سرطان سینه، سرطان پانکراس و سلول های اپی تلیال روده هستند (۱۶).

یافته های بالینی

استئونکروز فکین غالباً در ارتباط با رادیوتراپی سر و گردن رخ می دهد که استئورادیونکروز نام دارد. استئونکروز به مرگ استخوان در نتیجه نقص در خون رسانی به ناحیه مورد نظر، گفته می شود. وقتی این حادثه

روی می دهد، استخوان مرده در محیط، اکسپوز باقی می ماند که منجر به درد و عفونت می شود (۲۰).

از نظر بالینی، BRONJ به شکل یک ناحیه از استخوان آلئولار اکسپوز شده که خود به خود یا به دنبال کشیدن یک دندان، جراحی های پیوندتال، آپیکوتومی یا جایگذاری ایمپلنت دندانی خود را نشان می دهد، توصیف می شود.

علائم و نشانه های شایع عبارتند از درد، تورم بافت نرم، عفونت، لق شدن دندان ها و فیتسول های درناژ شونده (۲۱).

بیماران ممکن است سایر علائم از جمله اختلال در غذا خوردن و صحبت کردن، تریسموس، بوی بدن دهان (هالیئوزیس) و آبسه های راجعه را داشته باشند. در حالی که بعضی از بیماران ممکن است سایر علائم ناشایع مانند درد گنگ، بی حسی و احساس داشتن فک بزرگ تر را نیز نشان دهند. یک سری علائم و نشانه ها ممکن است قبل از حضور علائم بالینی BRONJ مشاهده شوند مانند تغییر در سلامت بافت های پیوندتال، زخم های مخاطی بهبود نیافته، دندان های لق شده و عفونت های دهانی بدون علت مشخص (۲۲).

سینوزیت مزمن ثانویه به BRONJ با یا بدون فیتسول های Oro- artral در درگیری های ماگزینا ممکن است مشاهده شود (۲۳، ۱۰).

BRONJ معمولاً به صورت یک زخم تپیک در استخوان آلئول که بروز آن در مندیبل ۲ برابر ماگزیناست، بروز می کند. ۳ مکان شایع BRONJ عبارتند از ۱- نواحی دنتوآلئولار ترمیم نشده، ۲- توروس تروماتیزه و ۳- اکسپوز شدن قسمت هایی از ریج مایلوهایوئید (۲۴).

این زخم ها فقط در فکین ظهور پیدا می کنند، اگرچه Polizzi و همکاران یک مورد غیر معمول استونکروز با درگیری کانال خارجی گوش گزارش کردند که در بیمار مبتلا به مالتیپل مایلوما با سابقه مصرف زالندرونات IV و پامیدرونات به وجود آمده بود (۲۵). علت وقوع این

ضایعه ها در فکین ماهیت منحصر به فرد فکین در مقایسه با سایر استخوان هاست. فکین تنها استخوان های بدن انسان می باشند که در ارتباط مداوم با محیط خارج و در معرض میکروتروماهای مکرر به دلیل حضور دندان ها و نیروهای جویدن هستند. علاوه بر این turn over استخوان آلئولار ۱۰ برابر استخوان های دراز است. با توجه به این که بیس فسفونات ها turn over استخوانی را کاهش می دهند، اثر این داروها در فکین بیش تر از استخوان های دراز می باشد (۲۶).

ریسک فاکتورها

ریسک فاکتورهای سیستمیک پیشنهادی شامل دوره مصرف BP، روش تجویز (داخل وریدی یا خوراکی)، نوع BP (حاوی نیتروژن یا فاقد آن)، سیگار کشیدن و دیابت ملیتوس هستند (۲۷). مطالعات محدودی افزایش ریسک BORNJ در بیمارانی که در معرض عوامل شیمی درمانی هستند را نشان دادند ولی سایر مطالعات ارتباطی نیافتند (۲۸).

Sarasquete و همکاران، نشان داده اند که ژن CYPZCN اثرات زیادی در احتمال ابتلا به BORNJ در بیماران مبتلا به مالتیپل مایلوما که BP مصرف می کنند، دارد. این محققان بر این باورند که مطالعات ژنتیکی برای شناسایی افرادی که ریسک بالای ابتلا به BORNJ را دارند، ارزشمند است (۲۹).

کشیدن دندان ها، مهم ترین ریسک فاکتور موضعی در ابتلا به BORNJ است. مطالعات اخیر نشان می دهند که ریسک ابتلا به BORNJ در بیماری که دندان کشیده اند، حداقل ۱۶ تا ۴۴ برابر سایرین است (۳۰).

بر سر این که آیا بیماری های پیوندتال، ریسک فاکتور ابتلا به BORNJ محسوب می شوند یا خیر، اختلاف نظر وجود دارد Hoff و همکاران بیان کردند بیماران سرطانی که تحت درمان با BP وریدی بودند و تاریخچه ای از بیماری های پیوندتال و آبسه های دندانی داشتند، ۷ برابر بیش تر از سایرین، ریسک ابتلا به BORNJ را دارند.

ولی برخی از محققین بر این عقیده بودند که بیماری‌های پریدنتال احتمال ابتلا به BORNJ را افزایش نمی‌دهند (۳۱).

پریدنتیت یک بیماری عفونی چند فاکتوری است که باعث برانگیختن پاسخ التهابی می‌شود و دارای ریسک فاکتورهای متعددی شامل جرم، پلاک میکروبی، سیگار و استرس می‌باشد. عدم درمان این بیماری باعث تحلیل شدید استخوان و در نهایت از دست رفتن دندان می‌شود (۳۴، ۳۲).

طول مدت درمان با BP نیز یک فاکتور مهم در ابتلا به BORNJ است. افرادی که مدت زمان بیش‌تری BP دریافت کرده‌اند، ریسک بالاتری برای ابتلا به BORNJ دارند. Migliorati و همکاران نشان دادند افرادی که به طور میانگین ۲۵ ماه تحت درمان با Bp های وریدی بودند، مبتلا به BORNJ شوند (۲۱).

هم‌چنین مطالعات نشان داده‌اند که نوع BP (حاوی N یا فاقد آن) در افزایش ریسک ابتلا موثر است. BP های حاوی N مانند زالندرونات عوامل اصلی ابتلا به BORNJ هستند. Rogers و همکاران نشان دادند که احتمال ابتلا به BORNJ در افرادی که زالندرونات مصرف می‌کنند، از سایر بیس فسفونات‌ها بیشتر است (۳۵). در جدول شماره ۱ مطالعاتی که ریسک فاکتورهای BORNJ را بررسی کردند را مشاهده می‌کنید.

جدول شماره ۱: مطالعاتی که ریسک فاکتورهای BORNJ را بررسی کردند.

نام نویسندگان	ریسک فاکتور	نتایج
Migliorati و همکاران وئوری بل (۲۱)	طول مدت درمان با BP	افرادی که به طور میانگین ۲۵ ماه تحت درمان با Bp های وریدی بودند، مبتلا به BORNJ شدند.
Rogers و همکاران (۳۵)	نوع BP (حاوی N یا فاقد آن)	احتمال ابتلا به BORNJ در افرادی که زالندرونات مصرف می‌کنند، ۱۰ برابر افرادی است که پامیدرونات مصرف می‌کنند.
Sarasquete و همکاران (۲۹)	ژن	ژن CYP2C9 اثرات زیادی در احتمال ابتلا به BORNJ در بیماران مبتلا به مالتیپل مایلوما که BP مصرف می‌کنند، دارد.
Vahthevanos و همکاران (۳۰)	کشیدن دندان	ریسک ابتلا به BORNJ در بیماری که دندان کشیده است، حداقل ۱۶ تا ۴۴ برابر سایرین است.
Hoff و همکاران (۳۱)	تاریخچه ای از بیماری‌های پریدنتال و آبه های دندان	بیمارانی که تاریخچه ای از بیماری‌های پریدنتال و آبه های دندان را دارند، ۷ برابر پیش‌تر از سایرین ریسک ابتلا به BORNJ را دارند.

تصویر برداری

اگرچه یافته‌های رادیوگرافی جزء معیارهای تشخیصی BORNJ نیستند، ولی حاوی اطلاعات ارزشمندی درباره‌ی مرحله، شدت و پیشرفت بیماری هستند. گرافی‌های پری اپیکال، پانورامیک، MRI و CT و اسکن‌های هسته‌ای استخوان جزء گرافی‌هایی هستند که در تشخیص گسترش بیماری، انتخاب راه‌های درمانی و بررسی پاسخ به درمان مفید می‌باشند.

این ابزارهای تشخیصی هم‌چنین برای تشخیص افتراقی سایر پروسه‌های پاتولوژیک که علائمی مشابه BRONJ دارند، بسیار کاربردی هستند (۳۶).

یافته‌های رادیوگرافی BORNJ اختصاصی نیستند و در سایر شرایط مانند استئومیلیت، استئورادیونکروز، سرطان‌های متاستاتیک و بیماری‌های پازه نیز مشاهده می‌شوند.

استئومیلیت، التهاب استخوان اسفنجی و کورتیکال است که می‌تواند ناشی از گسترش یک عفونت ادنتوژنیک، شکستگی پیچیده یا اختلال سیستم ایمنی باشد. استئومیلیت اسکروزه مزمن نمای رادیوگرافی شامل اسکروز، تشکیل استخوان جدید، تشکیل سکستر و وسیع شدن استخوان را دارد. به نظر می‌رسد شباهت‌های گرافی استئومیلیت و BORNJ به دلیل حضور عفونت در بیش‌تر موارد BORNJ است. غالباً در نمونه‌های BORNJ، گونه‌های Actinomyces حضور دارد (۳۷).

۱- رادیوگرافی ساده: گرافیهی آناتومیک معمول شامل پارانومیک و پری اپیکال به ما امکان بررسی سریع ناحیه درگیر را می‌دهند، ولی باید فاصله زمانی حضور ضایعه و ظهور آن در گرافی را در نظر بگیریم که می‌تواند تا ۲ هفته باشد. رادیوگرافی‌های ساده شامل ضخیم شدن لامینادورا، استولیز و اسکروز منتشر هستند (۳۸). به نظر می‌رسد که درجه اسکروزیس با افزایش شدت بیماری افزایش می‌یابد. در مراحل پیشرفته بیماری، شواهد رادیوگرافی حاکی از باریک شدن کانال مندیولار

وجود دارد که ممکن است بر اثر آن، بیمار پارستزی را تجربه کند (۳۹).

۲- CT: ارزیابی تشخیصی بیماران مبتلا به BORNJ باید شامل تصاویر CT باشد. به ما کمک می کند که بتوانیم به اطلاعاتی دست یابیم که از طریق فیلم های ساده گرافی دشوار است و هم چنین اطلاعات ۳ بعدی از وسعت و حدود ضایعه در اختیار ما می گذارد. تفاوت میان تصاویر پارانومیک و CT این است که تصاویر پارانومیک وسعت زخم ها را کم تر نشان می دهند و سکسترهای کوچک را نشان نمی دهند (۴۰).
تظاهر BORNJ شامل اسکروزهای کانونی در مراحل اولیه بیماری همراه با الگوی تراپیکولار نامنظم و تمایز ضعیف کورتیکومدولاری است. با پیشرفت بیماری، واکنش های پروستال و تشکیل سکستر نیز اتفاق می افتد. تشکیل استخوان پروستال جدید در یافته های رادیوگرافی بیماران مبتلا به استئومیلیت نیز دیده می شود. یافته های بالینی CT در بیماران مبتلا به BORNJ شامل لنفونوپاتی گردنی است که مرتبط با حضور عفونت در استخوان اکسپوز شده است، هم چنین برجستگی توده ای و افزایش ضخامت عضلات جونده ممکن است وجود داشته باشد که مشابه تومور است (۳۶).

۳- MRI: استفاده از MRI در بیماران مبتلا به BORNJ به ما اجازه می دهد که درگیری مغز استخوان، بافت های نرم احاطه کننده، باندل های عصبی-عروقی و لنفادنوپاتی را ارزیابی کنیم. قادر است تغییرات مغز استخوان را که در ارتباط با ادم و التهاب است، به ما نشان دهد. این تغییرات شامل تصاویر T1 با سیگنال کاهش یافته و تصاویر T2 با سیگنال افزایش یافته است. وقتی نکرور اتفاق می افتد، نواحی با سیگنال پایین به وسیله نواحی با سیگنال بالا احاطه می شود. این تغییرات مغز استخوان در شرایط التهابی و غیر عفونی استخوان، ترمیم شکستگی ها و متاستازها مشاهده می شود MRI. به دلیل حساسیت و اختصاصیت بالا، دقیق ترین

ویژگی های تشخیصی برای یافتن استئورادیونکرور در استخوان ها بلند را داراست (۴۱).

۴- اسکن های هسته ای استخوان: اسکن های استخوانی ۳ فاز برای غربالگری بیماران مبتلا به استئورادیونکرور با یا بدون علامت استفاده می شود Technetium-99m. (Tc99m) در سال ۱۹۷۱ معرفی شد و تا به امروز برای اسکن های استخوانی ۳ فاز استاندارد استفاده می شود. دریافت Tc99m توسط استخوان به فعالیت استئوبلاستیک و میزان عروق خونی استخوان بستگی دارد. اسکن های استخوانی می توانند استخوان غیر نرمال را ۱۰ تا ۱۴ روز قبل از این که تغییرات در فیلم های گرافی ساده دیده شود، نشان دهند. این مساله اسکن های هسته ای را برای تشخیص زودهنگام بیماری های تحت بالینی در بیماری هایی مانند استئومیلیت و استئونکرور استخوان های بلند ارزشمند می سازد.

گرچه در حال حاضر اطلاعاتی درباره ی حساسیت و اختصاصیت اسکن های استخوانی در بیماران مبتلا به BORNJ در دسترس نیست، اما یافته های ابتدایی درباره ی اسکن های بیماران مبتلا به BORNJ، افزایش دریافت رادیونوکلوئید در استخوان های فکین را نشان می دهند (۴۲).

اسکن های هیبرید PET/CT در بیماران مبتلا به BORNJ فعالیت افزایش متابولیسم شدید و منتشر در استخوان های فکین را نشان می دهند. ویژگی های تصاویر رادیوگرافی در BORNJ اختصاصی نیستند و در ارتباط با تاریخچه کلینیکی و درمان های پیشین می باشند. رادیوگرافی های ساده شامل پری اپیکال و پانورامیک شاخص های غربالگری اولیه هستند CT. و MRI با فراهم کردن تصاویر ۳ بعدی اطلاعات جامع تری را در اختیار ما می گذارند و به ویژه زمانی که درمان جراحی مدنظر است، برای تعیین دقیق حدود ضایعه اهمیت می یابند. تاکنون اطلاعاتی درباره ارجحیت این دو تصویربرداری نسبت به یکدیگر در تعیین دقیق مرزهای ضایعه به دست نیامده است (۳۶).

تعاریف زیر را ارائه دادند، در صورتی که فرد هر ۳ ویژگی زیر را داشته باشد، مبتلا به BRONJ در نظر گرفته می‌شود:

A: درمان با بیس فسفونات‌ها در گذشته یا در حال حاضر

B: حضور استخوان اکسپوز یا نکروز شده در ناحیه فک و صورت بیش‌تر از ۸ هفته

C: عدم وجود تاریخچه رادیوتراپی به استخوان‌های فکین (۴۷).

برای یافتن راهنمای منطقی درمانی در بیماران مبتلا به BRONJ، سیستم Staging توسط انجمن جراحان فک و صورت ارائه شده است جدول شماره ۲ (۲۴):

جدول شماره ۲: سیستم staging ارائه شده توسط انجمن جراحان فک و صورت

استراتژی های درمان	Staging
-هیچ درمانی اندیکاسیون ندارد. -آموزش بیمار	بیماران تحت ریسک: عدم حضور استخوان اکسپوز یا نکروز شده در بیمارانی که با بیس فسفونات خوراکی یا وریدی درمان شده اند.
-درمان سیستمیک شامل استفاده از داروهای ضد درد و آنتی بیوتیک ها	Stage 0: عدم حضور استخوان نکروز شده ولی وجود بافته های بالینی و علامت
-دهان شویه های ضد میکروبی - پیگیری کلینیکی ۳ ماهه	Stage 1: حضور استخوان اکسپوز یا نکروز شده در بیماری که فاقد سایر علامت ها و عفونت است.
-آموزش بیمار و بررسی لزوم ادامه درمان با بیس فسفونات	Stage 2: حضور استخوان اکسپوز یا نکروز شده همراه با عفونت، درد و قرمزی در ناحیه اکسپوز شده با یا بدون ترشح چرک
- درمان با آنتی بیوتیک های خوراکی وسیع الطیف (پنی سیلین، سفالکسین، کلیندامایسین یا لوروکینولون های نسل اول) -دهان شویه های ضد میکروبی -ضد دردها	Stage 3: حضور استخوان اکسپوز یا نکروز شده همراه با عفونت، درد و یکی یا بیش تر از علامت مقابل: شکستگی های پاتولوژیک، فستول های خارج دهانی یا استئولیز که به ناحیه تحتانی گسترش یافته
-درمان با آنتی بیوتیک و تجویز ضد دردها - دبریدمان یا رسکین جراحی برای بهبود عفونت و درد	

بر پایه‌ی مقالاتی که تاکنون منتشر شده است، توصیه‌هایی که در ادامه مطرح می‌شود، توسط انجمن جراحان فک و صورت آمریکا برای بیمارانی که بیس فسفونات مصرف می‌کنند ولی مبتلا به BRONJ نیستند، ارائه شده است:

یافته‌های آزمایشگاهی

یافته‌های میکروبیولوژی، گونه‌های مختلفی از پاتوژن‌های دهانی مانند اکتینومایسس‌ها، اتر و کوکوس‌ها، کاندیدا آلبیکنس، هموفیلوس آنفولانزا، استرپتوکوک آلفا همولیتیک، لاکتوباسیل‌ها، اتر و باکترها و کلبسیلا نیومونیا را عامل عفونت ثانویه در بیماران مبتلا به BORNJ می‌دانند (۴۳). اگر چه مهم است توجه کنیم که این پاتوژن‌ها از یک سینوس ترکت باز یا استخوان فک اکسپوز شده به دست آمده‌اند و ممکن است نتایج گمراه کننده ایجاد کنند (۴۴).

مارک‌های اندازه‌گیری Turn over استخوانی مانند N-telopeptid و C-telopeptid (NTx) یا ادرار (CTx) برای پیش‌بینی پیشرفت BORNJ در آینده قابل استفاده هستند NTx و CTx قسمت‌هایی از کلاژن هستند که حین turn over و ریمادلینگ استخوانی آزاد می‌شوند (۴۵).

آن‌ها گزارش کردند افرادی که CTx ناشتای آن‌ها کم‌تر از ۱۰۰ است، ریسک بالا، ۱۵۰-۱۰۰ ریسک متوسط و بیش‌تر از ۱۵۰ ریسک پایین برای ابتلا به BORNJ بعد از جراحی‌های دندانی دارند. هم چنین توصیه شده جراحی‌های دندانپزشکی باید زمانی که ۱۵۰ CTx است، انجام شود. برای این منظور مصرف Bp یک دوره ۴ تا ۶ ماهه قطع شود تا CTx به کم‌تر ۱۵۰ برسد.

Kunchur و همکاران نتیجه گرفتند که CTx یک عامل پیش‌بینی کننده پیشرفت BORNJ در بیماران نیست ولی عدد بین ۱۵۰ تا ۲۰۰ بیمار را در ریسک ابتلا به این بیماری قرار می‌دهد. برای تکیه بیش‌تر به آزمایش CTx نیاز به تحقیقات بیش‌تری است (۴۶).

درمان

انجمن جراحان فک و صورت آمریکا برای تمایز BRONJ از سایر زخم‌هایی که دیر بهبود می‌یابند،

A: افرادی که تحت درمان با بیس فسفونات وریدی هستند:

۱- عدم انجام درمان‌هایی که با درگیری مستقیم استخوان همراه هستند.

۲- دندان‌های غیرقابل نگهداری، درمان ریشه شوند (به جای کشیدن)

۳- ایمپلنت‌های دندانی برای این بیماران تجویز نشود.

B: افرادی که تحت درمان با بیس فسفونات‌های خوراکی هستند:

۱- جراحی‌های انتخابی قابل انجام است.

۲- باید به بیماران اطلاعات کافی در باره ی احتمال نقص در ترمیم استخوان داده شود.

۳- تغییر در برنامه ی جراحی در بیمارانی که کم‌تر از سه سال بیس فسفونات خوراکی مصرف کرده‌اند و هم‌چنین سایر ریسک فاکتورها را ندارند، لزومی ندارد.

۴- مصرف بیس فسفونات را در بیمارانی که بیش‌تر از سه سال تحت درمان با بیس فسفونات خوراکی و کورتیکواستروئیدها هستند را برای ۳ ماه قطع کنیم. درمان با بیس فسفونات ممکن است بعد از بهبودی کامل استخوان ادامه یابد. این تصمیم باید پس از مشورت با پزشک معالج و تنها در صورتی که شرایط سیستمیک بیمار اجازه دهد، اتخاذ شود. همین استراتژی برای بیمارانی که بیش‌تر از سه سال تحت درمان با بیس فسفونات خوراکی و کورتیکواستروئیدها هستند، استفاده می‌شود (۱۶).

استفاده از اکسیژن هاپیر باریک برای درمان BORNJ استفاده از اکسیژن هاپیر باریک ((HBO به‌عنوان درمان کمکی در شرایطی که ترمیم نرمال استخوان مختل شده، روش موثری است و بیش‌تر جراحان فک و صورت برای درمان استئومیلیت مزمن و استئورادیونکروز فکین با استفاده از آن آشنا هستند.

در گذشته اثر ترمیمی HBO به ایجاد کردن شیب اکسیژن مفید نسبت داده می‌شد. گرچه بعضی از مطالعات نشان داده‌اند که HBO هم‌چنین گونه‌های

اکسیژن باز فعال شده (ROS) و گونه‌های نیتروژن باز فعال شده (RNS) را تولید می‌کند که روی سیگنال‌دهی بحرانی ترمیم زخم تاثیر گذارند (۴۸).

Mignogna و همکاران یک بررسی گسترده در افراد مبتلا به BORNJ در مندیل انجام دادند که بیماران با آنتی‌بیوتیک، دهان شویه‌های ضد میکروبی و ۴۰ جلسه HBO درمانی تحت درمان قرار گرفتند. نتایج شامل کاهش درد و از بین رفتن آهسته فیستول‌های دهانی- مخاط بود (۴۹).

به طور مشابه Shimura و همکاران (۵۰)، Soileau (۵۱)، Kumar (۵۲) و همکاران مواردی را گزارش کردند که درد به‌طور موفقیت آمیزی با آنتی‌بیوتیک و HBO درمانی بهبود یافت.

در مطالعه‌ای که در دانشگاه پزشکی Duke انجام شد، بیان گردید که استفاده کمکی HBO به ویژه زمانی که تجویز Bp قطع شده است، سودمند می‌باشد. در این مطالعه بیماران با توجه به شرایط، با HBO، جراحی و آنتی‌بیوتیک درمان شدند. اندازه و تعداد زخم‌ها بعد از استفاده از HBO کاهش یافت (۵۳).

در پایان می‌توان نتیجه گرفت که برای به حداقل رساندن ریسک ابتلا به BRONJ، بیمارانی که مصرف طولانی مدت بیس فسفونات‌ها در آن‌ها اندیکاسیون دارد، باید تحت درمان‌های دندانپزشکی پیشگیرانه قرار بگیرند. شیوع BRONJ در بیمارانی که بیس فسفونات داخل وریدی مصرف می‌کنند، به مراتب بیش‌تر از مصرف کنندگان بیس فسفونات خوراکی است. اگرچه قطع مصرف بیس فسفونات‌های وریدی قبل از انجام درمان‌های دندانپزشکی در بیماران مبتلا به سرطان پیشنهاد شده است، ولی هنوز تاثیر آن در کاهش ریسک ابتلا به BRONJ مشخص نیست. در این افراد نباید درمان‌های تهاجمی مانند جایگذاری ایمپلنت، جراحی‌های اندودنتیک و جراحی‌های پرئودنتال انجام شود. مارکرهای اندازه گیری Turn over استخوانی مانند CTx برای پیش‌بینی پیشرفت BORNJ در آینده

سپاسگزاری

از کمیته تحقیقات دانشجویی به منظور کمک در زمینه نگارش این مقاله تقدیر و تشکر به عمل می‌آید.

قابل استفاده هستند. توصیه شده جراحی‌های دندانپزشکی زمانی انجام شود که ۱۵۰ CTx است.

References

- Spanou A, Lyritis GP, Chronopoulos E, Tournis S. Management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a literature review. *Oral Dis.* 2015;21(8):927-936.
- Holzinger D, Seemann R, Klug C, Ewers R, Millesi G, Baumann A, et al. Long-term success of surgery in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJs). *Oral Oncol.* 2013;49(1):66-70.
- Kuhl S, Walter C, Acham S, Pfeffer R, Lambrecht JT. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws--a review. *Oral Oncol.* 2012;48(10): 938-947.
- Marx RE, Stern DS. Biopsy principles and techniques. In: Marx RE, Stern DS, editors. *Oral and maxillofacial pathology: a rationale for diagnosis and treatment.* Chicago: Quintessence; 2002. p. 36-8.
- Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced necrosis of the jaw: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003;61(9):1115-6.
- 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.
- 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.
- Tarassoff P, Csermak K. Avascular necrosis of the jaws: risk factors in metastatic cancer patients. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003;61(10):1238-1239.
- Carter G, Goss AN, Doeckel C. Bisphosphonates and avascular necrosis of the jaw: a possible association. *Med J Aust.* 2005;182(8):413-415.
- 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):527-534.
- Hellstein JW, Marek CL. Bisphosphonate osteochemonecrosis (bis-phossy jaw): is this phossy jaw of the 21st century? *J Oral Maxillofac Surg.* 2005;63(5):682-689.
- Ashcroft AJ, Davies FE, Morgan GJ. Aetiology of bone disease and the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2003;4(5):284-292.
- Green JR. Preclinical pharmacology of zoledronic acid. *Semin Oncol.* 2002;29(6 Suppl 21):3-11.

14. Berenson JR, Yeh HS. Arsenic compounds in the treatment of multiple myeloma: a new role for a historical remedy. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2006;7(3):192-198
15. Green JR. Preclinical pharmacology of zoledronic acid. *Semin Oncol*. 2002;29(6 Suppl 21):3-11.
16. Gutta R, Louis PJ. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws: science and rationale. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2007;104(2):186-193.
17. Fournier P, Boissier S, Filleur S, Guglielmi J, Cabon F, Colombel M, et al. Bisphosphonates inhibit angiogenesis in vitro and testosterone-stimulated vascular regrowth in the ventral prostate in castrated rats. *Cancer Res*. 2002;62(22):6538-6544.
18. Body JJ. Rationale for the use of bisphosphonates in osteoblastic and osteolytic bone lesions. *Breast*. 2003;12 Suppl 2:S37-44.
19. Lehenkari PP, Kellinsalmi M, Napankangas JP, Ylitalo KV, Monkkonen J, Rogers MJ, et al. Further insight into mechanism of action of clodronate: inhibition of mitochondrial ADP/ATP translocase by a nonhydrolyzable, adenine-containing metabolite. *Mol Pharmacol*. 2002;61(5):1255-1262.
20. Hovi L, Saarinen UM, Donner U, Lindqvist C. Opportunistic osteomyelitis in the jaws of children on immunosuppressive chemotherapy. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1996;18(1):90-94.
21. Migliorati CA, Schubert MM, Peterson DE, Seneda LM. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone: an emerging oral complication of supportive cancer therapy. *Cancer*. 2005;104(1):83-93.
22. Ficarra G, Beninati F, Rubino I, Vannucchi A, Longo G, Tonelli P, et al. Osteonecrosis of the jaws in periodontal patients with a history of bisphosphonates treatment. *J Clin Periodontol*. 2005;32(11):1123-1128.
23. Ficarra G, Beninati F. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: an update on clinical, pathological and management aspects. *Head Neck Pathol*. 2007;1(2):132-140.
24. Siddiqi A, Payne AG, Zafar S. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a medical enigma? 2009;108(3):e1-8.
25. Pozzi S, Marcheselli R, Sacchi S, et al. Analysis of frequency and risk factors for developing bisphosphonate-associated necrosis of the jaw. *Blood* 2005;106.
26. Beninati F, Pruneti R, Ficarra G. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (Bronj). *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2013;18(5):e752-758.
27. Madrid C, Sanz M. What impact do systemically administered bisphosphonates have on oral implant therapy? A systematic review. *Clin Oral Implants Research*. 2009;20 Suppl 4:87-95.
28. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B. 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.
29. Sarasquete ME, Gonzalez M, San Miguel JF, Garcia-Sanz R.

- Bisphosphonate-related osteonecrosis: genetic and acquired risk factors. *Oral Dis.* 2009;15(6):382-387.
30. Vahtsevanos K, Kyrgidis A, Verrou E, Katodritou E, Triaridis S, Andreadis CG, et al. Longitudinal cohort study of risk factors in cancer patients of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Clin Oncol.* 2009;27(32):5356-5362.
 31. Hoff, A.O., Toth, B.B., Altundag, K., Johnson, M.M., Warneke, C.L., 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;23:826–836.
 32. Maboudi A, Milani S. Preeclampsia and Periodontal Diseases: A Review Study. *J Mazandaran Univ Med Sci.* 2016;26(137):224-234.(persian)
 33. Kashi Z, Ehsani Z, Maboudi A, Bahar A, Rezai N. Relationship between periodontitis and inflammatory factors with gestational diabetes. *J Mazandaran Univ Med Sci.* 2015;25(131):24-31.(persian)
 34. Amiri AA, Maboudi A, Bahar A, Farokhfar A, Danesh var F, Khoshgoeian HR, et al. Relationship between type 2 diabetic retinopathy and periodontal disease in Iranian adults. *N Am J Med Sci.* 2014;6(3):139-144.
 35. Rogers MJ, Watts DJ, Russel RGG. Overview of bisphosphonates. *Cancer.* 1997;80(Suppl):1652–1660
 36. Arce K, Assael LA, Weissman JL, Markiewicz MR. Imaging findings in bisphosphonate-related osteonecrosis of jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67(5 Suppl):75-84.
 37. Phal PM, Myall RW, Assael LA, Weissman JL. Imaging findings of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2007;28(6):1139-1145.
 38. 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):358-364.
 39. Raje N, Woo SB, Hande K, Yap JT, Richardson PG, Vallet S, et al. Clinical, radiographic, and biochemical characterization of multiple myeloma patients with osteonecrosis of the jaw. *Clin Cancer Res.* 2008;14(8):2387-2395.
 40. Bianchi SD, Scoletta M, Cassione FB, Migliaretti G, Mozzati M. Computerized tomographic findings in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007;104(2):249-258.
 41. Ho L, Quan V, Henderson R. Zoledronate-related osteonecrosis of the mandible. *Clin Nucl Med.* 2008;33(1):68
 42. Dannemann C, Gratz KW, Riener MO, Zwahlen RA. Jaw osteonecrosis related to bisphosphonate therapy: a severe secondary disorder. *Bone.* 2007;40(4):828-834.

43. Lew DP, Waldvogel FA. Osteomyelitis. *Lancet*. 2004;364(9431):369-379.
44. von Schewelov T, Carlsson A, Dahlberg L. Cross-linked N-telopeptide of type I collagen (NTx) in urine as a predictor of periprosthetic osteolysis. *J Orthop Res*. 2006;24(7):1342-1348.
45. 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):2397-2410.
46. Kunchur R, Need A, Hughes T, Goss A. Clinical investigation of C-terminal cross-linking telopeptide test in prevention and management of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009;67(6):1167-1173.
47. Nisi M, La Ferla F, Karapetsa D, Gennai S, Miccoli M, Baggiani A, et al. Risk factors influencing BRONJ staging in patients receiving intravenous bisphosphonates: a multivariate analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2015;44(5):586-591.
48. Freiberger JJ. Utility of hyperbaric oxygen in treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009;67(5 Suppl):96-106.
49. 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):1475-1477.
50. 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): 343-345.
51. Soileau KM. Oral post-surgical complications following the administration of bisphosphonates given for osteopenia related to malignancy. *J Periodontol*. 2006;77(4):738-743.
52. Kumar SK, Meru M, Sedghizadeh PP. Osteonecrosis of the jaws secondary to bisphosphonate therapy: a case series. *J Contemp Dent Pract*. 2008;9(1):63-69.
53. Freiberger 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):1321-1327.