

Derleme

Bifosfonatlar ve çenelerde görülen osteonekroz

Arzu Zeynep Yıldırım Biçer

Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı,
Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ankara, Türkiye

ÖZET

Bifosfonatlar günümüzde kemik metabolizması ile ilgili pek çok hastalığın tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bifosfonatların yüksek dozda intravenöz uygulamaları nedeni ile ilaca bağlı bir yan etki olarak çenelerde osteonekroz oluşabilmektedir. Lezyonlar kendiliğinden oluşabildiği gibi bir enfeksiyon ve diş çekimi genellikle olayı hızlandırmaktadır. Bu nedenle diş hekimleri bifosfonat kullanan hastaların tedavisinde dikkatli olmalıdırlar.

ANAHTAR KELİMELER: Bifosfonat; çene; osteonekroz

KAYNAK GÖSTERMEK İÇİN: Yıldırım Biçer AZ. Bifosfonatlar ve çenelerde görülen osteonekroz. *Acta Odontol Turc* 2013;30(1):35-8

[Abstract in English is at the end of the manuscript]

Giriş

Bifosfonatlar osteoporoz, Paget hastalığı ve diğer metabolik kemik hastalıkları, multiple miyelom ve metastatik neoplazm ile ilişkili kemik hastalıklarının tedavisinde kullanılan önemli farmakolojik ajanlardır.¹ Çeşitli malign tümörlere bağlı olarak gelişen hiperkalsemi, patolojik kırıklar ve omurilik sıkışması gibi hayati tehlike yaratan komplikasyonları azaltmak ve kemik metastazlı kanser hastalarının hayat kalitelerini iyileştirmek amacıyla kullanılmaktadırlar.²

Kimyasal olarak kemikte hidroksiapatit kristallerine bağlı pirofosfatların biyolojik analoglarıdır. Bifosfonatlar ve pirofosfatlar, benzer kimyasal ve fiziksel özelliklere sahiptirler, fakat bifosfonatlar enzimatik parçalanma ve metabolik bozulmaya dirençlidirler.³⁻⁷

Makale gönderiliş tarihi: 29 Nisan 2011; Yayına kabul tarihi: 06 Eylül 2011
İletişim: Arzu Zeynep Yıldırım Biçer, Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı, 06510, Emek, Ankara, Türkiye; e-posta: dtzeynep@yahoo.com

Bifosfonatların etki mekanizmaları ve kemik metabolizması karmaşıktır ve kemik yapım ve yıkımının biyokimyasal ve hücre metabolik yolunu kapsar.¹ Özellikle, osteoklastik aktivitenin güçlü inhibitörleridirler. Bifosfonatların lipid afiniteleri düşük olduğundan gastrointestinal sistemden emilim düzeyleri de düşüktür;⁸ metabolik değişime uğramadan böbreklerden atılırlar.⁹⁻¹¹ Bifosfonatların kemiğe yüksek afiniteleri vardır ve kemik, bifosfonatları tutan tek dokudur. Bu seçici kemik tutulumu fizyokimyasal ve hücre metabolizmasından kaynaklanmaktadır. Bifosfonatlar kemiğin yeniden yapımı sırasında, kemik dokusu osteoklastik göç sonucu olarak kalsiyum-fosfor kristallerinin açığa çıktığı, kemikteki aşınmış rezorbsiyon kavitelerine yapışırlar. Bu etkiler aminobifosfonatlar ve nonaminofosfonatlar için benzerdir, ancak hücre metabolizması farklıdır.⁷ Nonaminobifosfonatlar osteoklastlar tarafından hidrolize olamayan adenosin trifosfat analoglarını inaktive etmek amacıyla metabolize edilirler, bu durum sitotoksiktir ve apoptosisi tetikler,⁹⁻¹¹ aminobifosfonatlar mevalonik asitten kolesterol olduğu mevalonat yolundaki farnesil pirofosfat sentetazı inhibe ederler.⁷ Bifosfonatlar değişime uğramadan iskelet sisteminde uzun yıllar bulunabilirler; alendronate için tahmini yarılanma süresi 12 yıldır.^{12,13} Alendronate, risedronate, pamidronate, zoledronik asit ve ibandronate aminobifosfonat olarak adlandırılırlar ve nitrojen halkası içermelerinden dolayı daha fazla etki gösterirler. Ek olarak, aminofosfonatlar osteoklastların iyileşme oranını azaltır ve osteoklast-inhibisyon faktörünü üreten osteoblastları tetikler.

Aminobifosfonatlar birçok antitümör etki gösterirler;

1. Tümör hücrelerinin apoptosisini tetiklerler.
2. Hücreler arası bölgeye tümör hücrelerinin adhezyonunu önlerler.
3. Tümör invazyonunu inhibe eder.¹¹

Bifosfonatlar ayrıca antianjiyogenez özelliğe sahiptirler^{14,15} ve T-hücrelerini aktive edebilirler. İntravenöz bifosfonatlar gelişmiş biyoyararlanıma sahiptirler ve gastrointestinal yan etki göstermezler.¹¹

Sağlıklı kemikte, osteoklastik rezorbsiyon osteoklastik kemik yapımına bağlıdır ve her iki fonksiyon fizyolojik

lojik bozulmaların tamiri için temel unsurlardır. Bifosfonatların uzun süre kullanımı kemik döngüsünü baskılar, kemikte birçok bozulma tekrarlar ve birikir.¹⁶ Sonuçta, kemikte biyomekanik yeterlilik azalır. Bifosfonat tedavisi süresince osteoblastik fonksiyon azalsa da osteopetroik görünümde sert ancak kolay kırılabilen yapıda mineralizasyon devam eder ve kırık için risk artar.^{17,18} Dolayısıyla, bifosfonatların uzun süreli kullanımından kaynaklı yan etkilere karşı dikkatli kullanılmalıdır.^{9,19} Bifosfonatların uzun süreli kullanımları kırık iyileşme sürecini geciktirebilir ve bir kemik kırığının iki ucunu kaynaştıran yeni kemik oluşumunu yavaşlatabilir, kemik mineralizasyonunu ya da mekanik özelliklerini etkileyebilirler.¹¹ Osteoklastların baskılanması ile alt çene ve üst çenede istenmeyen klinik yan etkiler görülebilir.¹

Çenelerde görülen osteonekroz

Bifosfonatların kullanımına bağlı çenelerde görülen osteonekroz alt çenede %65, üst çenede %26, her iki çenede %9 oranında görülmektedir. Yaklaşık hastalığın 1/3 ü ağrısızdır ve 2/3 oranında kadınlarda daha fazla görülmektedir.²⁰ Multifokal ve çift taraflı olarak alt çeneye oranla üst çenede daha çok (%21/%31) görülmektedir. Birçok lezyon mylohiyoid sırtın yanında alt çenenin arka kısmındadır. Önemli olan, %60 vakada diş çekimi sonrası veya diğer dentoalveolar cerrahi işlem sonrası ve geri kalan vakaların ise kendiliğinden gelişebilmesidir.

Bifosfonat kullanımına bağlı çenelerde görülen osteonekroz nadir görülen, çene kemiğinde geçici veya daimi dolaşım kaybına neden olan ve bunun sonucunda çene kemiğinin ölümü ile sonuçlanan kemiksel patolojik komplikasyondur. Bifosfonatlar ile tedavi edilen hastalarda görüme sıklığı %1-21'dir.^{21,22} Bu durum genelde klinik olarak teşhis edilebilir, ağız içi muayenesi ve bazı vakalarda radyografik değerlendirme gerekebilir.²³

Çenelerde görülen osteonekrozun risk faktörleri nelerdir?

Çenelerde görülen osteonekrozu tetikleyen mekanizma tam olarak anlaşılmamıştır; bununla birlikte, kanser ve kanser tedavisi risk faktörleridir.²¹ Özellikle bifosfonatların intravenöz kullanımı ile ilişkilidir. Bifosfonatların kullanımına bağlı çenelerde gelişen osteonekrozun en önemli risk faktörü bifosfonatların total dozu ve tipi, travma hikayesi, dental cerrahi veya dental enfeksiyondur. Her ne kadar osteoblastik fonksiyon bifosfonat tedavisi sırasında azalsa da, devam eden mineralizasyon sert ancak çabuk kırılabilen kemik şeklindedir.²³

Ağız içi çiğneme işlevinden dolayı daimi olarak stres altındadır. Üst çene veya alt çenede var olan veya çekim sonrası gelişebilen enfeksiyon sırasında tamir ve yeneden şekillenme ihtiyacı artar.²⁴ Migliorati ve ark.²⁵ tarafından yapılan bir çalışmada kanser olan ve bifosfonat

kullanımı sırasında osteonekroz gelişen 17 hastanın çoğunda diş çekimi sonrası osteonekroz geliştiği ve lezyonların çoğunun sekonder olarak enfekte olduğu bildirilmiştir. Migliorati ve ark.²⁵ ayrıca risk faktörlerini lokal ve sistemik olarak ikiye ayırmışlardır:

Sistemik risk faktörleri

1. Bifosfonatların IV kullanımı (pamidronate, zoledronik asit, Zoledronik asit, vb.)
2. Multiple miyelom
3. Kemiğe metastaz

Lokal risk faktörleri

1. Diş çekimleri
2. Kemik cerrahisi
3. Protez kullanımına bağlı sekonder travma
4. Ağız içi enfeksiyonların varlığı
5. Zayıf oral hijyen

Sıklıkla sorulan soru bifosfonat kullanımına bağlı gelişen osteonekrozun neden vücudun diğer kemiklerine oranla çene kemiklerinde daha fazla görüldüğüdür. Woo ve arkadaşlarına¹¹ göre, çene kemikleri ağız içinde mikrobiyolojik çeşitlilik ve travmadan ince, fragil (≤ 2 mm) mukozal bariyer ve periostla ayrılır. Bu nedenle, kemik enfeksiyonları için kolay geçiş sağlanır bunlara ek olarak uzun süreli bifosfonatların kullanımı da kombine olduğunda çene kemiklerinde osteonekroz ile sonuçlanabilir.

Bamias ve ark.²⁶ tarafından yapılan bir çalışmada bifosfonat kullanımına bağlı gelişen osteonekrozun, bifosfonatlara maruz kalma süresi ve bifosfonat infüzyon sayısı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada, bifosfonatlara ortalama 39.3 ay (11-86 ay) maruz kalan ve ortalama 35 kez infüzyon alan ve osteonekroz gelişen hastalar ile bifosfonatlara ortalama 19 ay (4-85 ay) maruz kalan ve ortalama 15 kez infüzyon alan ve osteonekroz gelişmeyen hastalar karşılaştırılmıştır. Ayrıca, bifosfonat tedavisi gören hastaların çenelerinde osteonekroz gelişme riskini değerlendirdikleri çalışmalarında, tedaviyi 12 ay alanlarda %1, 4 yıl tedavi alanlarda osteonekroz gelişme sıklığının %11'den fazla olduğunu bildirmişlerdir ve bu çalışmada zoledronik asit kullananlarda bu oranın daha fazla olduğunu bulmuşlardır.²⁶

Çenelerde görülen osteonekrozun klinik değerlendirilmesi ve teşhisi

Greenberg²⁷ tarafından yapılan bir çalışmada bu yeni ve bilinmeyen lezyonun önemi vurgulanarak, onkologlar ve diş hekimleri intravenöz bifosfonat kullanımı açısından uyarılmıştır. Bifosfonat kullanımına bağlı çenelerde osteonekroz gelişen hastalar, başlangıçta çenelerde ağır-

lık benzeri, üst çene veya alt çenede hissizlik ve çeşitli parestezilerden şikayetçi olurlar, birkaç hafta veya ay semptomsuz kalabilir. Hastalar çekim bölgesinde açığa çıkmış kemiği fark ederler. Ağız içi lezyonları sarı-beyaz, kemik yüzeyi düz veya keskin, sivri uçlu kenarlar şeklinde görülür. Komşu boşluk alanı, yumuşak dokuda ağrılı ülserasyon gösterebilir ve bu alan düzensiz kemik kenarları ile temastadır.¹¹

Açığa çıkmış kemik bölgesinin düzensiz yüzeylerinden komşu sağlıklı yumuşak dokuya travma olduğunda veya sekonder enfeksiyon geliştiğinde hasta semptomatik hale gelir. Birçok hasta, açığa çıkmış kemiğin keskin kenarlarının dile gelmesinden şikayetçidir. Bifosfonat kullanımına bağlı gelişen osteonekrozun klinik bulgularından önce gerçekleşebilen objektif bulgular periodontal ve mukozal dokularda gelişen ani değişimler, ağız içinde teşhis edilemeyen ağrı, dişlerde mobilite veya yumuşak doku enfeksiyonlarıdır. Eğer bifosfonat kullanımına bağlı osteonekrozdan şüpheleniliyorsa, hasta teşhis için diş hekimine yönlendirilerek olası kist, diş ağrısı veya metastatik hastalıklardan ayırt edilebilmesi için panoramik ve tomografik değerlendirilmeler yapılmalıdır.²³

Erken evrelerdeki bifosfonat kullanımına bağlı gelişen osteonekrozun radyografik değişimleri hemen fark edilemez olduğundan ve minimal değişimler belirlenemeyeceği için teşhisi zordur. Baş-boyun bölgesinde radyoterapi gören hastalarda çenelerde görülen osteoradyonekrozdan radyografik görünümü ayırt edilemez; bununla birlikte osteoradyonekroz üst çenede nadir görülür.¹¹ Bifosfonat kullanımına bağlı gelişen osteonekrozun ağız içi bulguları osteoradyonekroz ile benzerdir. Bununla birlikte, bifosfonata bağlı gelişen osteonekroz farklı patofizyolojiye sahiptir ve bu yüzden hiperbarik oksijen tedavisine yanıt vermez. Temelinde nekrotik kemik bulunan yumuşak dokuda açılma ile birlikte mukozal ülserasyonlar görülür ve geleneksel cerrahi enfekte dokunun çıkarılarak temizlenmesi işlemlerine yanıt vermezler.²⁸

Osteonekrotik kemikten alınan biyopsinin histopatolojik analizi osteoblast, osteosit ve osteoklast gibi kemik hücrelerinden yoksun kemik dokusu göstermiştir.^{14,28} Ek olarak, Migliorati ve arkadaşlarının²⁵ yaptığı bir çalışmada örnekte osteomyelit ile birlikte, bakteri ve iltihap hücrelerinin de varlığı bildirilmiştir. Periodontal cerrahi işlemleri bifosfonat kullanan hastalarda osteoblast, osteosit ve osteoklastların biyolojik dengesinin bozulması gibi ciddi postoperatif komplikasyonlara sebep olabilir.¹

Bifosfonat kullanımına bağlı gelişen osteonekrozun tedavisi uzun dönemde zorlayıcıdır. Birçok tedavi seçeneği yara bölgesinin tamamen iyileşmesinde etkisiz kalmıştır. Tamamen önleme mümkün olmamasına rağmen, bifosfonat kullanımına bağlı gelişen osteonekroz oluşma sıklığı bifosfonat kullanımından önce hastaların diş he-

kimliği açısından değerlendirilmeleri ile azaltılabilir. Avasküler osteonekroz birçok tedavi seçeneğine dirençlidir. Erken dönem çalışmalar hiperbarik oksijen tedavisinin yara iyileşmesinde ve kemik yapımının stimülasyonunda etkili olmadığını göstermiştir.²⁸

Hücrel mediyatörler kemik ve yumuşak doku defektlerinin iyileşmesinde etkilidirler.²⁸ PRP aynı canlıdan alınan insan trombosit konsantrasyonudur ve kemik iyileşmesi, damar gelişimi için büyüme faktör kaynağıdır.²⁹ Trombositler aktive olduğunda iyileşme için gerekli birçok büyüme faktörü salarlar. Otojen kemik greftleri, rekonstruktif cerrahi, implant uygulamalarında ve yumuşak doku greftlerinde PRP uygulamaları yumuşak doku, damar ve kemik yapımda pozitif etkiye sahiptir. PRP yara iyileşmesinde yararlıdır, ancak bifosfonat kullanımına bağlı gelişen osteonekrozun tedavi seçeneği olarak literatürde bildirilmemiştir. Osteonekroz biyolojik bir bozulmadır dolayısıyla büyüme faktörleri yararlı olabilir.²⁸ Tromboz nedeniyle damarsal yetersizlik çenelerin osteonekrozu ile ilişkilidir³⁰ ve arteriyel akışın azalması, kemik içi venöz basınç artışı ve kemikte hipoksi sonucu oluşur. Ruggiero ve ark.²² çenelerde gelişen osteonekrozun patogenezi damarsal yetersizlik olarak bildirmişlerdir. Çenelerde bifosfonat kullanımına bağlı gelişen osteonekroz sadece kemik döngüsünün ve yapımının eksikliğinden değil, aynı zamanda kemikte hücrel komponentler ve kemik iskemisine neden olan damarsal bozulmalardan kaynaklanmaktadır.²⁸

Tedaviye başlamadan önce diş hekimleri ile konsülte olunarak panoramik ve periapikal filmler alınarak diş çekimi, periodontal cerrahi, kanal tedavisi, herhangi bir restorasyon gerekliliği kontrol edilmeli ve tedavi öncesi tüm dental gereksinimler tamamlanmalıdır. İleride oluşabilecek herhangi bir çürük veya dental tedavi gereksinimi önlemek için profilaktik önlemler alınmalıdır. Uzun yıllar bifosfonat tedavisi alan bazı hastalar çenelerinde osteonekroz belirtileri göstermeyebilirler. Bu hastalar diş hekimlerine kontrol amaçlı gönderilmeli ve tedavi sırasında yapılacak diş çekimi veya diğer invaziv işlemlerin hayati tehlike oluşturabileceği konusunda uyarılmalıdır.

Hastalar oral hijyene dikkat etmeleri, günlük diş fırçalama ve diş ipi kullanmaları konusunda eğitilmeli, her 3-4 ayda diş hekimine giderek kontrollerini yaptırılmaları konusunda bilgilendirilmelidir. Bifosfonat kullanan hastalarda invaziv dental işlemlerin yumuşak doku yaralanmalarına neden olabileceği konusunda uyarılmalı, protez kullananların protezleri dokuyla uyumlu olmalı ve hastalar protezlerini her gece çıkartmalıdırlar. Eğer mümkünse dental enfeksiyonlar, cerrahi olarak tedavi edilmemelidir. Profilaktik antibiyotikler invaziv olmayan durumlarda endike değildir, ancak invaziv durumlarda kullanılabilir.²²

SONUÇ

Sonuç olarak kanser hastalarında bifosfonat kullanımının köklü klinik yararı osteonekroz gelişimi riskine göre daha önemlidir. Örneğin, kanser hastalarında, bifosfonat kullanımı kemik metastazının ciddi iskeletsel komplikasyonlarını azaltır. Bu nedenle, diş hekimleri ve onkologlar hastanın bifosfonat tedavisine başlamadan önce tüm gerekli dental tedavilerini tamamlama yönünde koruyucu olmalıdırlar.

Çıkar çatışması: Yazar bu çalışmayla ilgili herhangi bir çıkar çatışmasının bulunmadığını bildirmiştir.

KAYNAKLAR

- Ott SM. Long-term safety of bisphosphonates. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1897-99.
- Ergün S, Güneri P, Koca H. Çene kemiklerinin yeni tehlikesi: bifosfonatlar. *Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Derg* 2008;11(2):140-5.
- Bock O, Felsenberg D. Bisphosphonates in the management of postmenopausal osteoporosis-optimizing efficacy in clinical practice *Clin Interv Aging* 2008;3:279-97.
- MacLean C, Newberry S, Maglione M, McMahon M, Ranganath V, Suttrop M, *et al.* Systematic review: comparative effectiveness of treatments to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis. *Ann Intern Med* 2008;148:197-213.
- Nase JB, Suzuki JB. Osteonecrosis of the jaw and oral bisphosphonate treatment. *J Am Dent Assoc* 2006;137:1115-9.
- Reilly MM. Osteonecrosis of the jaw in a patient receiving bisphosphonate therapy. *Oncol Nurs Forum* 2007;34:301-5.
- Mashiba T, Mori S, Burr DB, Komatsubara S, Cao Y, Manabe T, *et al.* The effects of suppressed bone remodelling by bisphosphonates on microdamage accumulation and degree of mineralization in the cortical bone of dog rib. *J Bone Miner Metab* 2005;23:36-42.
- Akarşlan ZZ, Kahraman SA. Kemik metastazı yapmış prostat kanseri tedavisinde kullanılan bifosfonata bağlı olarak çene kemiklerinde gelişen osteonekroz: vaka raporu ve literatür derlemesi. *Atatürk Üniv Diş Hek Fak Derg* 2008;18:105-10.
- Fleish H. Bisphosphonates: mechanism of action. *Endocr Rev* 1998;19:80-100.
- Sarıdoğan M. Postmenopozal osteoporoz tedavisi: bifosfonatlar. *Akad Geriatri* 2010;183-8.
- Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 2006;144:753-61.
- Lin JH, Russell G, Gertz B. Pharmacokinetics of alendronate: an overview. *Int J Clin Pract Suppl* 1999;101:18-26.
- Markiewicz MR, Margarone JE 3rd, Campbell JH, Aguirre A. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: a review of current knowledge. *J Am Dent Assoc* 2005;136:1669-74.
- Vincenzi B, Santini D, Dicuonzo G, Battistoni F, Gavasci M, La Cesa A, *et al.* Zoledronic acid-related antiangiogenesis modifications and survival in advanced breast cancer patients. *J Interferon Cytokine Res* 2005;25:144-51.
- Wood J, Bonjean K, Ruetz S, Bellahçène A, Devy L, Foidart JM, *et al.* Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;302:1055-61.
- Migliorati CA, Casiglia J, Epstein J, Jacobsen PL, Siegel MA, Woo SB. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated os-

teonecrosis: an American Academy of Oral Medicine position paper. *J Am Dent Assoc* 2005;136:1658-68.

- Weinstein RS. True strength. *J Bone Miner Res* 2000;15:621-5.
- Whyte MP, Wenkert D, Clements KL, McAlister WH, Mumm S. Bisphosphonate-induced osteopetrosis. *N Engl J Med* 2003;349:457-63.
- Reid IR. Emerging issues with bisphosphonates. *Rheum Dis Clin North Am* 2006;32:691-702.
- Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonates-induced exposed bone (osteonecrosis / osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2005;63:1567-75.
- Assouline-Dayan Y, Chang C, Greenspan A, Shoenfeld Y, Gershwin ME. Pathogenesis and natural history of osteonecrosis. *Semin Arthritis Rheum* 2002;32:94-124.
- Ruggiero S, Gralow J, Marx RE, Hoff AO, Schubert MM, Hury JM, *et al.* Practical guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. *J Clin Pract* 2006;2:7-14.
- 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;62:527-34.
- Hellstein JW, Marek CL. Bisphosphonate osteochemonecrosis (bisphosphonate jaw): is this phossy jaw of the 21st century? *J Oral and Maxillofac Surg* 2005;63:682-9.
- 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;104:83-93.
- Bamias A, Kastiris E, Bama C, Mouloupoulos LA, Melakopoulos I, Bozas G, *et al.* Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol* 2005;23:8580-7.
- Greenberg MS. Intravenous bisphosphonates and osteonecrosis. *Oral Surg Med Oral Pathol* 2004;98:259-60.
- 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;138:971-7.
- Marx RE. Platelet-rich plasma: evidence to support its use. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;62:489-96.
- Jones LC, Mont MA, Le TB, Petri M, Hungerford DS, Wang P, *et al.* Procoagulants and osteonecrosis. *J Rheumatol* 2003;30:783-91.

Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws

ABSTRACT

Bisphosphonates are widely used for treatment of many bone metabolism related disease. Intravenous administration of high doses of bisphosphonates for the management of benign conditions occasionally lead to development of osteonecrosis of the jaws. In many cases lesions appear spontaneously or following an infection or a tooth extraction. Dentists should be cautious in the treatment of patients using bisphosphonates.

KEYWORDS: Bisphosphonate; jaw; osteonecrosis