

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
ФАКУЛТЕТ ПО ДЕНТАЛНА МЕДИЦИНА
КАТЕДРА ДЕНТАЛНА ОРАЛНА И ЛИЦЕВО-ЧЕЛЮСТНА
ХИРУРГИЯ

Ръководител: Проф. д-р П. Станимиров, дм

Д-р Боряна Илинова Илиева

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА НА ОРАЛНИТЕ ПРОЯВИ
НА УСЛОЖНЕНИЯТА ОТ БИСФОСФОНАТНА ТЕРАПИЯ В
АМБУЛАТОРНИ УСЛОВИЯ

Дисертационен труд за придобиване на
образователната и научна степен „доктор”

Научна специалност

Дентална орална и лицево-челюстна хирургия

Научен ръководител

Доц. д-р Васил Свещаров, дм

София, 2024 г.

Съдържание

Използвани съкращения.....	5
1. Увод.....	6
2. Литературен обзор.....	8
2.1 Обща характеристика на бисфосфонатните препарати.....	8
2.1.1 Химична структура.....	8
2.1.2 Механизъм на действие.....	10
2.1.3 Индикации за лечение с бисфосфонатни препарати.....	12
2.1.4. Представители на бисфосфонатните препарати.....	12
2.2. Усложнения от приложението на бисфосфонатни препарати. Бисфосфонат-асоциирана остеонекроза на челюстните кости (БАОНЧ).....	13
2.2.1. Дефиниция.....	14
2.2.2. Честота.....	14
2.2.3. Локализация.....	14
2.2.4. Патогенеза.....	15
2.2.5. Клинична картина.....	17
2.2.6. Параклиника.....	19
2.2.7. Рискови фактори.....	23
2.2.8. Превенция от развитие на БАОНЧ.....	30
2.2.8.1. Превенция преди започването на БФ терапия.....	31
2.2.8.2. Превенция от развитие на БАОНЧ при пациенти приемащи БФ.....	32

2.2.8.2.1. При перорален прием.....	32
2.2.8.2.2. При интравенозен прием.....	33
2.2.9. Лечение на БАОНЧ.....	40
2.2.9.1. Консервативно лечение.....	43
2.2.9.1.1. Антибиотично лечение и използване на антисептични разтвори.....	43
2.2.9.1.2. Лечение с Терипаратид.....	45
2.2.10. Хирургично лечение на БАОНЧ.....	46
2.2.10.1. Хирургичен дебридман.....	47
2.2.10.2. Секвестректомия с кюретаж.....	47
2.2.10.3. Резекция на некротичната кост без реконструкция.....	48
2.2.10.4. Резекция на некротичната кост с реконструкция.....	49
2.2.10.5. Флуоресцентно направлявана костна резекция.....	50
2.2.11. Прекратяване на БФ терапия при пациенти с БАОНЧ.....	51
2.2.12. Хипербарната оксигенация като лечебен метод при пациенти с БАОНЧ.....	52
2.2.13. Използване на сменяеми протезни конструкции при пациенти с БАОНЧ.....	53
2.2.14. Поставяне на дентални имплантати при пациенти с БАОНЧ.....	53
3. Нерешени проблеми.....	55
4. Цел и задачи.....	56
4.1. Цел.....	56
4.2. Задачи.....	56
5. Материал и методи.....	57

5.1. Материал.....	57
5.1.1. Материал за изследване и единици на наблюдение.....	57
5.2. Методи. Методика на изследването.....	63
6. Резултати.....	77
6.1. Резултати първа задача.....	77
6.2. Резултати втора задача.....	84
6.3. Резултати трета задача.....	91
6.4. Резултати четвърта задача.....	100
6.5. Резултати пета задача.....	109
7.Обсъждане.....	118
7.1. Обсъждане първа задача.....	118
7.2. Обсъждане втора задача.....	124
7.3. Обсъждане трета задача.....	128
7.4. Обсъждане четвърта задача.....	136
7.5. Обсъждане пета задача.....	139
8. Заключение.....	148
9. Изводи.....	151
10. Приноси.....	153
11. Приложения.....	154
11. Библиография.....	172

Използвани съкращения

АБ	Антибиотик
АТФ	Аденозин трифосфат
АТФ-аза	Аденозин трифосфатаза
БАОНЧ	Бисфосфонат-асоциирана остеонекроза на челюстните кости
БФ	Бисфосфонат
ДЕГ	Диференцирано експресирани гени
ДХИ	Давност на хирургичната интервенция
КТ	Компютърна томография
ЛЧО	Лицево-челюстна област
МАОНЧ	Медикаментозно-асоциирана остеонекроза на челюстните кости
ОНЧ	Остеонекроза на челюстните кости
ЯМР	Ядрено-магнитен резонанс
AAOMS	Американска Асоциация на Оралните и Лицево-челюстни Хирурзи
В-АР	Bone-specific alkaline phosphatase
Са	Карцином
СВСТ	Конично-лъчева компютърна томография
СТ	Компютърна томография
СТХ	C-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen
¹⁸ F-NaF PET/СТ	¹⁸ F-фуородеокси глюкозна и ¹⁸ F-натриево флуоридна позитронно емисионна томография/компютърна томография
GGOH	Геранилгераниол
i.v.	Интравенозно
NTX	N-telopeptide of type I collagen
PET	Позитронно емисионна томография
p.o.	Перорално
PPi	Неорганичен пирофосфат
PRGF	Плазма богата на растежни фактори
PRP	Platelet rich plasma
RANKL	Рецепторни активатори на нуклеарен фактор-кВ лиганд
s- CTX	Серумен C-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen
VEGF	Васкуларен ендотелен растежен фактор

1. УВОД

Бисфосфонатите са група лекарствени средства, които се използват широко при заболявания, свързани с костна загуба, медирана от остеокластите.

Широкото им използване в лечението на тези заболявания доведе до откриването на вероятна връзка с последващото развитие на остеонекроза на челюстта (220). Бисфосфонатите са високоефективни антирезорбтивни лекарства, които се използват за лечение на костни метастази при злокачествени заболявания (255, 47, 140) - Са на гърдата (201, 103, 35, 36, 160, 251), Са на простата (201, 160), Мултиплен миелом (201, 28, 36, 161, 160), болест на Пейджет (243), фиброзна дисплазия (139), *osteogenesis imperfecta* (55, 68). Бисфосфонатите са най-широко предписваните лекарствени средства при остеопороза (174, 38, 42, 160, 259). Над 200 млн. човека по света страдат от остеопороза, което води до 200 млн. предписания за перорални бисфосфонати в световен мащаб (39). Макар и рядко, аваскуларната остеонекроза на челюстта беше призната за усложнение от употребата на бисфосфонати. През 2003 год. Marx за пръв път описва "болезнено оголване на костта" на горната и долната челюсти при пациенти, приемащи *ramidronate* (Aredia; Novartis Pharmaceuticals, EastHanover, NJ) и *zoledronate* (Zometa; Novartis Pharmaceuticals) (153). От тогава се повдига въпросът за бисфосфонат-асоциирана остеонекроза на челюстните кости (БАОНЧ) и редица автори публикуват наблюдаваните от тях случаи (201, 156, 37, 155, 163, 230, 182).

Свързаната с бисфосфонати остеонекроза на челюстта (BRONJ) се дефинира като: настоящо или предишно лечение с антирезорптивни или антиангиогенни агенти, което води до поява на оголена кост или кост, която може да бъде сондирана през интра- или екстраорална фистула в лицево-челюстната област, която персистира повече от 8 седмици, при липса на данни за проведено лечение на челюстните кости или очевидно метастатично заболяване на челюстните кости (199).

БАОНЧ е мултифакторно заболяване, като рисковите фактори за развитието на болестта се разделят на рискови фактори, свързани с бисфосфонатната терапия, локални рискови фактори, демографски и системни фактори, генетични фактори и превантивни фактори (198).

Клиничната картина на БАОНЧ включва наличието на "оголена невитална кост" (153, 265, 198, 182). Този симптом може да е предшестван от неопределена болка или дискомфорт в засегнатата област (153, 198, 182). Възпаление и насложена инфекция се наблюдават при напреднали случаи и са водещите причини за симптоматичните изяви на БАОНЧ (69, 182).

Лечението на БАОНЧ е консервативно и хирургично, като няма единомислие в литературата относно избора на лечебен подход. Според настоящите препоръки на ААОМС, БАОНЧ може да бъде контролирана посредством използване на антибиотици, антисептични рачтвори за локално приложение и хирургичен дебридмънт, при необходимост. По-агресивен подход, включващ хирургична интервенция и резекция на челюстните кости, може да е необходим при пациенти в напреднал стадий на заболяването (198, 199).

Превенцията на БАОНЧ е най-ефективният начин за намаляване заболеваемостта от БАОНЧ. Тя включва съставяне на ясни правила за лечение и профилактика при пациенти, приемащи лекарствени средства от групата на бисфосфонатите, които да бъдат следвани от лекаря по дентална медицина и оралния хирург.

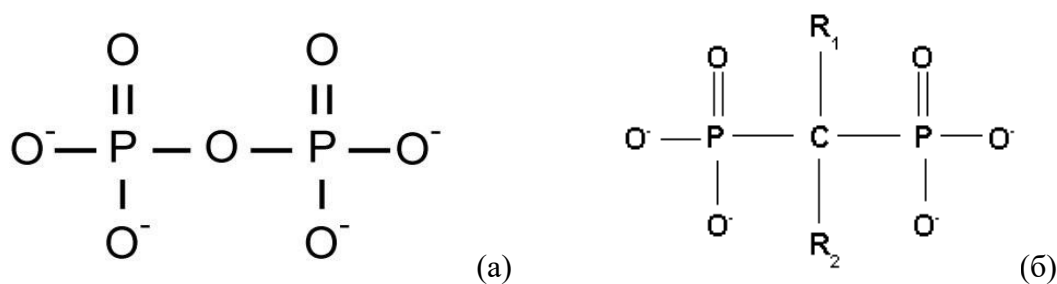
2. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

2.1 Обща характеристика на бисфосфонатните препарати

2.1.1 Химична структура

Бисфосфонатите са познати от средата на 19 век, като са синтезирани за първи път през 1865 година в Германия (162). Първите пълни публикации за биологичните ефекти на дифосфонатите, по-късно преименувани на бисфосфонати, се появяват през 1969 г. (21). Етидронатът е първият от тях, използван за лечение на заболявания у хората, като първата му клинична употреба (1968) е за лечение на fibrodysplasia ossificans progressiva. Първата одобрена клинична употреба на Етидронат (1977) е за лечение на болестта на Paget (260).

Структурно, бисфосфонатите са химически стабилни производни на неорганичен пирофосфат (PPi)-съединение, получаващо се при свързване на две фосфатни групи чрез естерификация (фиг.1). В човешкия организъм, Ppi се освобождава като ко-продукт на много от реакциите на синтез, ето защо може да бъде открит в много тъкани, включително в кръв и урина (203). Пионерни проучвания от 1960 г. демонстрират, че Ppi има способност да инхибира калцификацията, свързвайки се с хидроксилапатитните кристали. Това води до хипотезата, че минерализацията на костта може да бъде регулирана чрез регулиране нивото на Ppi (78).



Фиг.1. Химична структура на пирофосфат (а) и бисфосфонат (б).

Основната структура на бисфосфонатите се различава от тази на Ppi по наличието на централен, нехидролизиран въглероден атом. Почти всички бисфосфонати, които се използват клинично, имат хидроксилна група, свързана с централния въглероден атом (R1). Страничните фосфатни групи обуславят високия афинитет към хидроксилапатитните кристали в костите, докато хидроксилните групи повишават способността на бисфосфонатите да свързват калций (203). Заедно, фосфатните и хидроксилните групи определят взаимодействието между бисфосфонатите и костния матрикс, придавайки на бисфосфонатите забележителната им специфичност към костта.

Способността им да инхибират костната резорбция, обаче, се определя предимно от R2 веригата, свързана централния въглероден атом (60). В сравнение с несъдържащите азот бисфосфонати (напр. Етидронат), наличието на азотен атом или амино-група увеличава антирезорптивния потенциал на бисфосфонатите от 10 на 10,000 (203,62).

Подобно на Ppi, бисфосфонатите имат висок афинитет към костните минерални съставки, тъй като се свързват с хидроксилапатитните кристали. Те се инкорпорират предимно в местата на активно костно ремоделиране. Такова често възниква при състояния, характеризирани се с усилена костна реорганизация. Имат слаба чревна резорбция, но висок афинитет към костите (3). Бисфосфонатите, които не се инкорпорират в костите, се екскретират с урината. Бисфосфонатите инхибират както калцификацията, така и разлагането на хидроксилапатита, което обуславя ефективното подтискане на костната резорбция (204). Това им свойство води до използването им като лекарствени средства. За разлика от Ppi, бисфосфонатите са устойчиви на ензимна хидролиза (3).

Всеки представител от групата на бисфосфонатите има своя химична, физикохимична и биологична характеристика.

Към първа генерация бисфосфонати спадат тези, несъдържащи азот (etidronate, clodronate и tiludronate). Структурното им сходство с Ppi позволява да се инкорпорират в молекулите на новоформирания АТФ, от клас II аминоксил-трансфер RNA синтетази (203). Смята се, че вътреклетъчното натрупване на тези нехидролизирани АТФ аналози е цитотоксично за остеокластите. Остеокластната апоптоза настъпва поради инхибирането на множество зависими от АТФ вътреклетъчни процеси от АТФ-аналозите (60).

Втората и третата генерация бисфосфонати (alendronate, risedronate, ibandronate, ramiidronate и zoledronic acid) имат азотсъдържаща R2 странична верига. Те имат способността да се свързват с и да инхибират активността на фарензил пирофосфат синтаза. Този ензим играе ключова роля в цикъла на мевалоновата киселина, който е пряко свързан със синтеза на холестерол, други стероиди и липиди (изопреноиди) (62,123). По този начин посттранслационната модификация на протеините е инхибирана, което води до апоптоза на остеокластите (60).

Бисфосфонати	R1	R2
Etidronate	-OH	-Me
Clodronate	-Cl	-Cl
Pamidronate	-OH	-CH ₂ CH ₂ NH ₂
Alendronate	-OH	-(CH ₂) ₃ NH ₂
Risedronate	-OH	-CH ₂ -3-pyridine
Tiludronate	-H	-CH ₂ -S-phenyl-Cl
Ibandronate	-OH	-CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)(pentyl)
Zoledronate	-OH	-CH ₂ -imidazole

Табл.1. Най-често прилаганите бисфосфонати и тяхната химична структура.

2.1.2 Механизъм на действие

Бисфосфонатите имат два основни биологични ефекта: инхибиране на калцификацията, когато са прилагани в големи дози, и инхибиране на костната резорбция (77).

За инхибирането на калцификацията се обсъждат два вероятни механизма на действие на БФ- физикохимичен и биологичен. В основата на първия стои схващането, че подобно на пирофосфата, БФ инхибират формирането и агрегацията на кристалите калциев фосфат от чисти разтвори, блокират трансформацията на аморфен калциев

фосфат в хидроксилапатит (83), забавят агрегацията на апатитните кристали (96), а също така и дисоциацията им (201). Тези ефекти са свързани с афинитета на тези съединения към кристалите калциев фосфат и способността им да се свързват с Са на повърхността им.

До днес няма доказателства, че БФ се инкорпорират в кристалната решетка на хидроксилапатита. БФ, обаче, се разполагат по повърхността на кристалите, нови кристали се образуват върху тях и така БФ остават инкорпорирани в костта (222).

Тези изследвания сочат физикохимичен механизъм на инхибиране на калцификацията, но биологичният механизъм (влияние на БФ върху формирането на органичния матрикс) не може да бъде отхвърлен (222).

Изследвайки връзката между структурата и действието на БФ, е установено, че инхибирането на разграждането на минералите, причинено от БФ, не корелира с тяхното фармакологично действие. То от своя страна, се дължи на клетъчни механизми (222).

Инхибирането на костната резорбция от БФ се обяснява предимно чрез клетъчни механизми. Въпросът се разглежда на три нива- тъканно, клетъчно и молекулярно. Ефектът може да е директно върху остеокластите, а може и да бъде медиран от други клетки като клетките от остеобластния ред и макрофагите (77,194).

На тъканно ниво изглежда, че всички БФ имат сходен механизъм на действие- подтискане на костното ремоделиране и костната обмяна. Това е доказано с помощта на биохимични маркери, които показват намаляване както на костната резорбция, така и на костното формиране (194).

На клетъчно ниво, широко прието е схващането, че БФ оказват директно или индиректно въздействие върху остеокластите. Те оказват ефект или върху формирането на остеокластите, или върху тяхната функция. Намаляването на броя на остеокластите може да е резултат или на директно въздействие върху прекурсорите на остеокластите, или индиректно- на стимулиране на остеобластите да продуцират инхибитор на остеокластното формиране. Предполага се също, че БФ могат да намалят продължителността на живота на остеокластите, най-вероятно чрез апоптоза. В настоящия момент не е известно кой от тези механизми (индиректното или директното действие върху остеокластите) е с по-голяма значимост *in vivo* (194).

Изследване на ефекта на БФ върху експресията на два гена, критични за остеокластогенезата предполага нов механизъм по който БФ инхибират остеокластогенезата и подкрепя хипотезата, според която, прогресивното натрупване на БФ в челюстните кости предизвиква дебалансиране в остеогенезата и костната абсорбция и съпътстващо остеокласт-остеобласт взаимодействие (178).

На молекулярно ниво се предполагат няколко вероятни механизма-взаимодействие на БФ с рецептор на клетъчната повърхност или навлизане на БФ в клетката, където взаимодейства с ензим или друга молекула, повлиявайки клетъчния метаболизъм. Установено е, че тилудронат (но не и останалите БФ) инхибира вакуоларната АТФ-аза; някои БФ инхибират сквален синтазата-ензим, участващ в метаболизма на липидите, чийто субстрат е фарензил пирофосфат (62, 123, 46), и всички изследвани БФ инхибират протеин тирозин фосфатазата (213)-ензим, който контролира фосфорилирането на тирозина и има значение за механизмите на сигнална трансдукция. Връзката на тези ефекти на БФ с действието им *in vivo* предстои да бъде установено (194).

Проучвано е въздействието на золедроновата киселина и геранилгераниол (GGOH) върху първични човешки алвеоарни остеобласти, чрез изследване на влиянието на двата препарата върху мевалонатния цикъл, с оглед на клетъчната жизненост/пролиферация, миграция, апоптоза и генна експресия. Цитотоксичния ефект на золедроновата киселина върху човешките остеобласти и неговата обратимост при добавяне на GGOH предполага, че ефектът на золедроновата киселина върху остеобластите се медира чрез мевалонатния цикъл. Тези резултати са предпоставка за изпозване на GGOH като средство за лечение или превенция на БАОНЧ (276).

Други автори също предполагат важността на мевалонатния цикъл, с посредник GGOH като потенциален терапевтичен подход при лечение на БАОНЧ (94).

2.1.3 Индикации за бисфосфонатно лечение

Бисфосфонатите се използват за лечение на костни метастази при злокачествени заболявания (255, 47, 140) - Са на гърдата (201, 103, 35, 36, 160, 251), Са на простата (201, 160), Мултиплен миелом (201, 28, 36, 161, 160), болест на Пейджет (243), фиброза дисплазия (139), *osteogenesis imperfecta* (55, 68). Бисфосфонатите са най-широко предписваните лекарствени средства при остеопороза (174, 38, 42, 160, 259). Над 200 млн. човека по света страдат от остеопороза, което води до 200 млн. предписания за перорални бисфосфонати в световен мащаб (39).

2.1.4. Представители

До 2001 год. pamidronate (Aredia; Novartis Pharmaceuticals, EastHanover, NJ) е единственото лекарствено средство от групата на бисфосфонатите, одобрено в САЩ за лечение на костни метастази. През 2002 г. и zoledronate (Zometa; Novartis Pharmaceuticals)

е одобрен от US Food and Drug Administration (FDA) (28). През 2007 zoledronic acid (Reclast), прилаган веднъж годишно за лечение на остеопороза, е одобрен от FDA (248).

Регистрирани в България (www.bda.bg) и в Европейския съюз са:

- Aledronic acid-P.o.- Fosunate 70 mg, Instrel 70 mg, Lindron 10 mg, Tevanate 70 mg, Alendronate actavis 70 mg, Forosa 70 mg, Fosamax OW 70 mg
- Clodronic acid-Sindronat 400 mg capsules, p.o.
- Etidronic acid
- Pamidronic acid-Pamitor 15mg/ml i.v., Aredia 30 mg i.v., Clastodron3;6;9 mg/ml i.v.
- Risedronic acid-P.o. Juverital 5;35 mg tab., Actonel film-tab.5;35;75mg, Risendros 35 mg, Risedronat-ratiopharm 35 mg, Rigat 35 mg, Zilar 5 mg, Rizida 35 mg, RisedronatGenericon 5; 30; 35 mg, Risadis 5;35 mg,
- Tiludronic acid
- Ibandronic acid- Boniva (13).

2.2. Усложнения от приложението на бисфосфонатни препарати. Бисфосфонат-асоциирана остеонекроза на челюстните кости (БАОНЧ)

През 2003 год. Marx за пръв път описва "болезнено оголване на костта" на горната и долната челюсти при пациенти, приемащи pamidronate (Aredia; Novartis Pharmaceuticals, EastHanover, NJ) и zoledronate (Zometa; Novartis Pharmaceuticals) (153). От тогава се повдига въпросът за бисфосфонат-асоциирана остеонекроза на челюстните кости (БАОНЧ) и редица автори публикуват наблюдаваните от тях случаи (201, 161, 147, 37, 72, 148, 214, 121, 253, 209).

В България първият описан в литературата случай е от 2009 г. Печалова и кол. описват случай на бисфосфонат-асоциирана остеонекроза на мандибулата, развила се в следствие на 28 месечен перорален прием на FosamaxR (Alendronate) (70 mg седмична доза) и BonvivaR (Ibadronate) (150 mg месечна доза). Пациентката е с лекувана с БФ препарати по повод остеопороза (2). През 2011 год. от Печалова et al. са публикувани още три случая на БАОНЧ- при пациенти лекувани интравенозно със Золедронат (84).

2.2.1. Дефиниция.

Според Американската асоциация на оралните и лицево-челюстни хирурзи БАОНЧ се наблюдава при пациенти, при които са налични и трите характеристики:

1. Настоящо или предишно лечение с бисфосфонати.
2. Оголена кост в лицево-челюстната област, персистираща повече от 8 седмици.
3. Липса на данни за проведено лъчелечение на челюстните кости. (198)

През 2014 година дефиницията е разширена, като Американската асоциация на оралните и лицево-челюстни хирурзи предпочита използването на термина медикаментозно-свързана остеонекроза на челюстта (МАОНЧ). Промяната е оправдана от нарастващия брой случаи на остеонекроза засягащи максилата или мандибулата, асоциирани с други антирезорптивни (denosumab) и антиангиогенни агенти. Дефиницията се разширява както следва:

1. Настоящо или предишно лечение с антирезорптивни или антиангиогенни агенти.
2. Оголена кост или кост, която може да бъде сондирана през интра- или екстраорална фистула в лицево-челюстната област, която персистира повече от 8 седмици.
3. Липса на данни за проведено лъчелечение на челюстните кости или очевидно метастатично заболяване на челюстните кости (199).

2.2.2. Честота.

Все още е трудно да се определи с точност честотата на БАОНЧ, поради трудности в диагностицирането на заболяването, както и поради широкото им използване в световен мащаб. При пациенти с мултиплен миелом, приемащи БФ, е установена честота на БАОНЧ от 1.8-12.8% (161). Други автори изследват 1005 пациента и установяват честота на БАОНЧ от 0.10% (147), трети съобщават, че 28% от изследваните 80 пациента развиват БАОНЧ (37).

2.2.3. Локализация.

По отношение на локализацията на БАОНЧ, т.е. дали е засегната мандибулата, максилата или и двете челюсти в литературата има следните данни.

Максилата е засегната според различните автори в 18,3% (182), 27,7 % (156), 26% (265), 27% (37), 38% (201). Изследванията показват по-често ангажиране на

мандибулата-63% (201), 68.1% (156), 65% (265), 59% (37) 70,6 % (182). Двете челюсти са засегнати в 4.2% (156), 9% (265), 14% (37), 11.1% (182).

Предилекционни места са моларните и премоларните области на двете челюсти (182).

Най-често засегнатият регион е дисталният отдел на мандибулата, в областта на моларите (65.5%), следван от дисталния отдел на максилата (22,7%) (156).

В литературата са описани и редки случаи, при които остеонекротичните огнища засягат *torus palatinus* при пациенти с БАОНЧ (205, 120).

Голямата разлика и вариабилност на данните по отношение на честотата и локализацията на БАОНЧ, установени от различните автори, ни дават основание за допълнително изследване на тези параметри сред българското население в настоящото проучване.

2.2.4. Патогенеза.

Патогенезата и патомеханизмът на БАОНЧ все още подлежат на проучване и не са доказани (191, 181). Най-вероятно заболяването е мултифакторно, като важна роля играят инфекцията и травмата на костта или на меките тъкани (181).

Потенциалните механизми, които стоят в основата на патофизиологията на БАОНЧ са все още източник на дебати между клиницистите. Предложените хипотези, които се опитват да обяснят уникалната локализация на БАОНЧ изключително в челюстните кости, включват нарушение в костното ремоделиране или свръхсупресия на костната резорбция, инхибиране на ангиогенезата, постоянна микротравма, супресия на вродения или придобит имунитет, недостатъчност на вит. Д, токсичност на БФ върху меките тъкани и възпаление или инфекция (199).

Съществуват няколко хипотези за развитието на БАОНЧ, най-широко приетата от които е следната- БФ, причинявайки апоптоза на остеокластите, предизвикват супресия на костното ремоделиране и водят до поява на некротична кост (156, 70). Друга хипотеза е свързана с появата на региони от невитални остеоцити, в резултат от супресията на костното ремоделиране, предизвикано от БФ. Някои автори предполагат, че остеоцитите заемат централно място в патофизиологията на БАОНЧ (9).

На хистологично ниво, се установява смущение в костното ремоделиране, недостатъчна остеокластна активност и последващо отлагане на новосформирана кост, която е бедно кръвоснабдена, предразположена към некроза и инфекция (70).

БФ имат антиангиогенен ефект (82), което е основа на хипотезата, че това допринася в патогенезата на БАОНЧ (9). Токсичното действие на БФ върху меките

тъкани също се разглежда като фактор, участващ в патогенезата на БАОНЧ (192). БФ инхибират пролиферацията на мукозните клетки и оздравителния процес на раните, което може да играе ключова роля в инициацията на БАОНЧ (138). БФ оказват цитотоксичен ефект върху фибробластите, като инхибират пролиферацията им и водят до апоптоза на клетките, което дава насоки за потенциалния механизъм на БАОНЧ (50, 85). БФ също така инхибират растежния потенциал на епителните клетки, култивирани върху третирана с БФ кост, което показва, че свързаните с костта БФ могат да оказват влияние върху клетки, различни от костните (48). Золедроновата киселина (5 μ M) има цитотоксичен ефект върху култури от човешки епителни клетки и гингивални фибробласти което може да бъде асоциирано клинично с развитието на БАОНЧ (22).

Предполага се, че възпалението на костта играе ключова роля в патогенезата БАОНЧ и некрозата на костта е процес, свързан с това възпаление, и предхождащ клиничните симптоми (144). Локалната промяна в рН, причинена от дентоалвеоларни инфекции или хирургични намеси, се смятат за водещ фактор в изявата на БАОНЧ (179). Въпреки че в първите описани случаи на ОНЧ е извършена екстракция, тези зъби обикновено имат съществуващо пародонтално или периапикално заболяване. На базата на тези клинични проучвания са направени допълнителни изследвания върху животни, които показват, че възпалението или бактериалната инфекция и системните антирезорбтивни препарати са достатъчни да индуцират ОНЧ (199).

БФ инхибират дозозависимо оцеляването на макрофагите ТНР-1. Това предполага дисфункция в локалния имунитет, в зависимост от индивидуалния потенциал на БФ и води до патогенезата на БАОНЧ (108). В друго свое изследване авторите установяват, че БФ увреждат дозозависимо миграцията на ТНР-1 клетките. Ниските дози също удължават миграцията и увреждат клетъчната морфология. Тези открития поддържат идеята за нарушена локална имунна функция на макрофагите дори и в челюстна кост, изложена на ниска концентрация на БФ (107).

Установявано е, че золедронат, памидронат и аледронова киселина потискат клетъчната пролиферация и продукцията на колаген от човешки гингивални фибробласти, остеобласти и остеогенни саркомни клетки *in-vitro* (6).

При проведено *in-vitro* изследване, се достига до извода, че поради цитотоксичните ефекти на аледронат и памидронат върху първични човешки гингивални фибробласти, нарушената епителизация на оралната мукоза е вероятно основен фактор в отключването на БАОНЧ (229).

Посредством електронно-микроскопско изследване на кост, засегната от БАОНЧ, се предполага, че наличието на микродефекти в костта може да е първата стъпка в

патогенезата на БАОНЧ. Натрупването на тези микродефекти води до ситуация, която може да бъде наречена "не-симптоматична ОНЧ". Нарушението на цялостта на мукозата може да доведе до бактериална инвазия, водеща до инфекция с оголване на костта, фистулии болка. Това състояние може да бъде наречено "симптоматична ОНЧ" (109).

Нарушената функция на имунната система също играе предполагаема роля в патогенезата на БАОНЧ. При първото проведено изследване върху животни не може систематично да се индуцира ОНЧ, освен ако БФ не са комбинирани със стероиди в постекстракционен дефект. От тогава много проучвания показват улцерация на мукозата, забавен оздравителен процес и хистологична некроза и възпаление когато БФ и химиотерапевтици са администрирани на бозайници, при които се извършва екстракция (199).

2.2.5. Клинична картина.

Един от основните клинични симптоми на БАОНЧ е наличието на "оголена невитална кост" (153, 265, 198, 182). Той може да е предшестван от неопределена болка или дискомфорт в засегнатата област (153, 198, 182). Възпаление и насложена инфекция се наблюдават при напреднали случаи и са водещите причини за симптоматичните изяви на БАОНЧ (69, 182).

AAOMS стадира БАОНЧ според клиничните прояви по следния начин (198):

Стадий	Описание
В риск	Без наличие на оголена/некротична кост при асимптомни пациенти лекувани с интравенозни или порорални БФ
Стадий 0	Без наличие на клинично доказателство за оголена/некротична кост, но с неспецифични симптоми или клинични и рентгенографски находки съмнителни за вероятна БАОНЧ.

Стадий 1	Оголена, некротична кост, асимптоматично и без доказателство за възпаление или инфекция.
Стадий 2	Оголена, некротична кост, свързана с болка, еритем, и възпаление или инфекция, с или без гноен ексудат
Стадий 3	Оголена, некротична кост, болка, възпаление или инфекция и 1 или повече от следното: Оголена, некротична кост, извън региона на алвеоларната кост, водеща до патологична фрактура, екстраорална фистула, ороантрална/ороназална комуникация, или остеолиза, простираща се извън долната граница на мандибулата или синусния под.

Табл. 2. Стадиране на БАОНЧ според клиничната картина

Няколко автора предлагат към клиничната симптоматика на БАОНЧ да се добавят:

- наличие на фистулни ходове-персистиращи оро-антрални комуникации, като ранен диагностичен белег, без доказателства за наличие на оголена некротична кост при инициалния преглед (159), и

- кожни фистули, като рядко срещана изява на БАОНЧ (245).

Установяват се и наличие на интра- или екстраорални фистули при 40.9% от изследваните пациенти (182), както и максиларен синусит и оро-антрални фистули в 44% от случаите на БАОНЧ, засягаща максилата (157).

Описан в България е клиничен случай, при който се установява "вторично ангажиране на максиларния синус", следствие от бисфосфонат-асоциирана остеонекроза на максилата (226).

През 2014 година AAOMS предлага модификации на системата за стадиране, както следва:

- ◆ стадий 0 се приема за валидна категория на заболяването която обхваща пациенти с продромално заболяване (вариант без наличие на оголена кост)

- ◆ дефиницията за "оголена кост" е разширена, като включва наличие на кожни или мукозни фистули, при сондиране на които се достига до кост, за стадии 1, 2 и 3(199).

Пациентите с напреднала форма на БАОНЧ на максилата често страдат от максиларен синусит, като и двете състояния често са резистентни на терапевтично лечение (158).

В литературата е описан и случай на болезнена тригеминална невропатия, причинена от БАОНЧ при пациент, приемащ перорални БФ (275).

Недостатъчното популяризиране на критериите относно стадирането на БАОНЧ, в нашата литература, определя нуждата от поставянето им на базата на клиничните симптоми, съпътстващи БАОНЧ.

2.2.6. Параклиника.

Образната диагностика при БАОНЧ включва рентгенографии с различен центраж (секторни, ортопантомографии), компютърна томография, ЯМР, радионуклидно изследване. Рентгенографските находки при пациенти с БАОНЧ са остеосклероза, остеолиза, уплътняване на костните тъкани, уплътнена lamina dura, субпериостално отлагане на кост, и невъзможност за нормално протичане на постхирургично ремоделиране (14). При напреднало заболяване също се съобщава за рентгенографски данни за стеснение на мандибуларния канал (190).

В напреднал стадий, остеонекротизацията изглежда като абнормална област на остеосклероза с "памукоподобен" вид. При остеолиза често се наблюдава формиран централен секвестър; литичните области често могат да сочат за наличие на огнища от бактериална инфекция (52, 31, 233).

В напреднал стадий периосталната реакция и формирането на костен секвестър могат да преобладават (235, 165). Патологичните фрактури се откриват често, с едно изследване, показващо фрактури при 16 от 32 пациента с ОНЧ (31).

Установяването е значително предимство на **СВСТ** пред ортопантомографията, касаещо лечебния план на БАОНЧ (119). Стесняването на костномозъчните пространства и ангажирането на мандибуларния канал са чести находки при СТ (31, 233, 165). СТ е полезен метод на изследване в образната диагностика на БАОНЧ, който може да покаже размера и вида на засегнатата кост, и да определи границите на лезията при лечението (65, 190).

В стадий 0 на БАОНЧ се наблюдава остеосклероза у 1/3 от изследваните пациенти. Тя обхваща зоните с изява на клинични симптоми, а в по-голямата част от случаите се простира и извън границите на засегнатите зони (114).

Клинична изява на БАОНЧ е съпътствана от *компютърно-томографска (КТ)* находка в 78.3% от случаите. Размерът на лезията при КТ-изследване корелира с наличието на гноен ексудат. При наличието на секвестър, средната големина на лезията на КТ е сравнително голяма- 28 мм, като варира от 21-34 мм. Кортексът на мандибуларния канал не е засегнат, като това може да послужи при диференциалната диагноза между БАОНЧ и метастатичен процес в челюстта. КТ е достатъчно надеждно изследване при диагностиката на БАОНЧ (65).

В по-голямата част от случаите, **ЯМР** не се използва при оценката на пациент, суспектен за ОНЧ, особено ако заболяването е в начален стадий. Основната роля на ЯМР е да се оцени степента на ангажираност на меките тъкани и костта, което може да бъде полезно при планиране на хирургичен дебридмънт в случаи, неповлияващи се от консервативно лечение (165, 88).

Изследвана е и възможността за използването на ¹⁸F-фуородеокси глюкозна и ¹⁸F-натриево флуоридна *позитронно емисионна томография/компютърна томография* в диагностиката на медикаментозно-свързаната остеонекроза на челюстта. Тенденцията за понижено костно ремоделиране, подчертана от ¹⁸F-NaF PET/СТ може да бъде индикатор за възможен риск от развитие на БАОНЧ преди изявата на клиничните признаци и симптоми (128).

Въпреки, че позитронно-емисионната томография (PET scan) е полезна в онкологията, настоящите открития не поддържат рутинното ѝ използване единствено и само за диагностика или проследяване на случаите с БАОНЧ (27).

Изследван е и потенциала на *флуоресцентното изобразяване на тъканите* използвайки Visually Enhanced Lesion Scope (VELscope) за откриване на БАОНЧ. VELscope е подходящо средство за визуализация на некротичните зони при пациенти с БАОНЧ. Загубата на флуоресценция в областите с некротична кост е полезен интраоперативен показател за флуоресцентно-направлявана костна резекция (17).

Хистологичният анализ на костната проба с прилежащите меки тъкани показва некротична кост с признаци на възпаление, но също така и клетки от основното малигнено заболяване. Клиничната и рентгенова диагноза на БАОНЧ трябва да бъде потвърдена от хистологичен анализ при пациенти с основно злокачествено заболяване (87).

Един от *биохимичните маркери* на костната обмяна е серумният C-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen (CTX). Стойностите му, установени сутрин на гладно, могат да бъдат използвани за оценка на риска за развитие на БАОНЧ и при определяне на лечението. Относителният риск за развитие на БАОНЧ е класифициран както следва: При стойности на CTX по-ниски от 100 pg/mL – висок риск, при CTX стойности между 100 pg/mL и 150 pg/mL – умерен риск, и при CTX стойности над 150 pg/mL – минимален риск (155).

Някои автори достигат до заключение, че CTX тестът не е предиктивен за развитие на БАОНЧ за отделния пациент, но класифицира тези в „рискова зона“, при стойности по-ниски от 150 pg/mL (136, 141).

Според други автори измерването едновременно на нивото на серумния - CTX s-CTX (показващо инхибицията на костната резорбция) и нивото на серумния остеокалцин s-OC (показващо степента на формиране на кост) може да служи като комбинация от рискови маркери, оценяващи вероятността за развитие на БАОНЧ преди инвазивна дентална хирургична намеса (137).

Разширеното периодонтално пространство, видимо рентгенографски, може да бъде по-чувствителен индикатор, в сравнение с измерването на CTX, при оценяване на риска за развитие на БАОНЧ (78).

Значително по-високи стойности на *интерлевкин-17* и *C-телопептид* са установени при пациенти с БАОНЧ и се предполага, че промяна в имунния отговор и в костното ремоделиране може да играе роля в развитието на БАОНЧ (143).

Костната сцинтиграфия с Tc 99m също може да бъде включена към методите за ранна диагностика на БАОНЧ, като при голям процент от изследваните пациенти (66%) се визуализират зоните на костта, засегнати от БАОНЧ, преди клиничната изява на симптомите (175). Пациенти с патологично поглъщане на радиоактивен изотоп в челюстите при костна сцинтиграфия, значително по-често развиват БАОНЧ. Костна сцинтиграфия, при която не се наблюдава патологично натрупване е предиктивна за липса на БАОНЧ в бъдеще (240).

При пациенти с БАОНЧ, истинският размер на костните лезии, определени от хирургичната намеса, е значително подценен при клиничното изследване. Костна сцинтиграфия с Tc-99m-MDP (Tc-99m-methylene diphosphonat) може надеждно да превиди степента на заболяването (16).

Флуоресцентен метод, след 10-дневно администриране на тетрациклин, може да бъде използван при диференциалната диагностика между остеорадионекрозата и БАОНЧ. Жизнеспособната кост се визуализира при тетрациклиновата флуоресценция, за

разлика от невиталната, хвърляйки повече светлина върху хистопатологичното отдиференциране на БАОНЧ и остеорадионекрозата (184).

Микробиологичното изследване на пациентите с БАОНЧ показва наличие на бактериални морфотипове (от 2 до 15 на брой) в биофилмите, които включват видове от родовете *Fusobacterium*, *Bacillus*, *Actinomyces*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Selenomonas*, три различни типа *Treponema* (218).

От бактериалния биофилм се изолират най-често гъбички от род *Actinomyces* (156, 200, 133, 5, 18), в някои случаи и от род *Candida* (218).

При изследване на 90 пациента на БФ терапия, с мултиплен миелом, се изолират от бактериалния биофилм *Peptostreptococcus*, *Streptococcus sp*, *Eikenella*, *Prevotella*, *Porphyromonas* и *Fusobacterium sp* (18).

Изследване на микрофлората, колонизираща участъците от костта, засегнати от БАОНЧ, показва, че тази кост е колонизирана от голямо количество специфични орални бактерии и че съществуват очевидни разлики между микрофлората на БАОНЧ и контролните групи. Най-често изолираните родове са *Streptococcus* (29%), *Eubacterium* (9%), и *Pseudoramibacter* (8%). Участъците от костта, засегната от БАОНЧ, са заселени от бактериални слоеве по повърхността, които често са групирани във фестонираните ръбове на костта (261).

Въпреки наличието на тези бактериални конгломерати при много пациенти с БАОНЧ, няма ясно доказателство, което да отговори на въпроса дали инфекцията е първично или вторично събитие в патофизиологията на БАОНЧ и дали първоначално се заражда в костта или в меките тъкани. През 2009 Silverman и Landesberg предполагат, че "отвътре-навън" (некроза на матрикса) и "отвън-навътре" (колонизация от биофилм на оголената кост) процеси, протичат заедно, за да предизвикат клиничната проява на БАОНЧ (225). И в двата предложени механизма, ролята на инфекцията изглежда да бъде критична стъпка в патогенезата на БАОНЧ.

Клиничните и микроскопските открития при БАОНЧ, описани до момента в литературата, предполагат наличието на биофилм-медиран инфекциозен процес, който трябва да бъде превентиран и лекуван, с много различия в бактериалните морфотипове, в сравнение с остеомиелит на челюстите, въникващ при отсъствие на БФ. Изглежда, че засегнатата кост при БАОНЧ е по-податлива на бактериална и гъбична колонизация (218).

При изследване на два биомаркера на костната обмяна - *NTX (N-telopeptide of type I collagen)* и *B-AP (bone-specific alkaline phosphatase)*, които се откриват в слюнката, се открива статистическа разлика в нивата на NTX между пациенти с БАОНЧ и

контролната група. Оценката на слюнката може да осигури нов метод за откриване, поставяне на диагноза, стадиране, и потенциално да насочва решенията за лечението и да следи резултатите за пациентите с БАОНЧ в бъдеще (130).

2.2.7. Рискови фактори.

1. Сила на действие и вид на БФ (активност)

Видът на приемания БФ може да играе роля при появата на БАОНЧ. С увеличаване на силата на действие на БФ, се увеличава и рискът от развитие на БАОНЧ (37).

Активност, в зависимост от вида на използвания БФ (152):

БФ	Активност
Etidronate	1
Zoledronate (i.v.)	10 000+
Pamidronate (i.v.)	1000-5000
Alendronate (p.o.)	1000

Табл. 3. Активност на БФ

С увеличаване активността на БФ, средната продължителност на приема на БФ, водеща до развитие на БАОНЧ, намалява (59).

2. Индикации за БФ терапия

AAOMS през 2014г. предлага да бъдат отчитани два параметъра при прогнозирането на очакваната честота на МАОНЧ: индикациите за терапията и типовете лечение. Терапевтичните индикации са групирани в два категории: остеопороза и

остеопения или злокачествен процес. Лекарствените средства са разделени в две групи: БФ и не-БФ (други антирезорбтивни или антиангиогенни лекарствени средства). На базата на това групиране, авторите достигат до извода, че в сравнение с пациентите със злокачествено заболяване, рискът от ОНЧ при пациенти с остеопороза, подложени на терапия с антирезорбтивни медикаменти, е около 100 пъти по-малка (199).

Интравенозните БФ, използвани за контрол и лечение при малигнени процеси, са свързани с повишен риск от развитие на БАОНЧ, за разлика от интравенозната БФ терапия, при пациенти с остеопороза. При контрола на малигнените процеси, интравенозните БФ се дозират в еднократен прием месечно, за контрола на остеопорозата-веднъж годишно (59).

3. Начин на въвеждане на БФ в организма

Двата рисковни фактора с най-голямо значение за развитие на БАОНЧ са интравенозното въвеждане на БФ и дентоалвеоларни процедури (198, 189).

Проучванията показват, че пациенти на i.v. БФ терапия, са с поне 7 пъти по-голяма вероятност за развитие на БАОНЧ, след дентоалвеоларни хирургични интервенции (150). Предполага се, че чрез промяна в дозировката на i.v. въвежданите БФ, може да се намали рискът от развитие на БАОНЧ (49).

AAOMS препоръчва профилактични дентални изследвания и санация на съзъбието на пациентите, на които им предстои интравенозна БФ терапия (10).

4. Продължителност на приема на БФ

При онкоболни пациенти с интравенозна администрация на БФ, важни рисковни фактори за развитие на БАОНЧ са периодът на администриране и видът на БФ. Рисковите фактори свързани с пациента са дентални или периодонтални заболявания, свързани с нужда от хирургично лечение (132).

Според Marx et al най-критичният фактор за развитие на БАОНЧ при пациенти приемащи перорални БФ е продължителността на приема (съотв. акумулирането му в костта). Той определя като критична за развитие на БАОНЧ, продължителност на приема над 3 години (155).

Проведено изследване от Aljohani S et al. върху 680 случая на МАОНЧ при пациенти на перорална терапия с БФ по повод остеопороза показва, че продължителността на прием на антирезорбтивни препарати е важен рисков фактор за развитието на МАОНЧ (8).

Установената средна продължителност на i.v. прием на БФ, при която се развива БАОНЧ, е 25 месеца (4-41 мес.) (163).

5. Денто-алвеоларна хирургична интервенция, включваща, но не ограничена само в екстракции, поставяне на дентални имплантати, периапикална хирургия, пародонтална хирургия, включваща засягане на костната структура

Според AAOMS дентоалвеоларната хирургична интервенция е главен рисков фактор за развитие на МАОНЧ, цитирайки проучвания с проведена зъбна екстракция при 52-61% от пациенти с МАОНЧ. Рискът от развитие на ОНЧ при пациенти, подложени на антирезорбтивна терапия за други дентоалвеоларни операции, като поставянето на дентални имплантати и ендодонтски или пародонтални процедури, не е известен. При липса на данни, комитетът счита, че рискът от ОНЧ след поставяне на зъбни имплантати и ендодонтски или пародонтални процедури, които изискват експозиция и манипулация на костта, е сравним с риска, свързан с изваждането на зъб (199).

Според Utreja A et al. съществува правдоподобна връзка между зъбните екстракции и развитието на БАОНЧ при онкоболни пациенти. Трябва да бъде получено писмено информирано съгласие преди денталните процедури при пациентите, рискови за развитие на БАОНЧ (249).

Друго изследване документира, че денто-алвеоларната травма предизвиква ОНЧ в повечето случаи. В 1% от случаите, обаче, дори малка травма, като лезии при интубация или снемане на отпечатък, предизвиква ОНЧ (272).

Рискът от развитие на БАОНЧ при пациенти, приемащи азотсъдържащи БФ, след зъбна екстракция е 5,6% за 3 месечен период и 1.5% за период от 6 месеца. Остеомиелит, диагностициран на изходно ниво е много силен рисков фактор за развитие на БАОНЧ (207). Според други автори, развитието на БАОНЧ е свързано с проведена зъбна екстракция в почти половината от изследваните случаи (147, 5).

В литературата има описани единични случаи на БАОНЧ, появила се в следствие на механична травма от сменяема протезна конструкция (146), в следствие на изгаряне от храна, ангажиращо торус палатинус (205) и случай на развитие на БАОНЧ, засягаща твърдото небце, след употреба на топикален сребърен нитрат при пациент на интравенозна БФ терапия (53).

Редица автори подчертават необходимостта от продължително наблюдение при поставяне на дентални имплантати, поради повишен риск от развитие на БАОНЧ (142, 150). Установява се, че в 18,6% от изследваните случаи, БАОНЧ е асоциирана с поставяне на имплантати. При 22% от пациентите БАОНЧ се развива в първите 6 месеца

след имплантирането и се класифицира като БАОНЧ, свързана с хирургичната интервенция. В останалата част от случаите (77,8%) БАОНЧ се развива след първите 6 месеца и се класифицира като спонтанна БАОНЧ (142).

6. Локалната анатомия като рисков фактор за развитие на БАОНЧ

Според Marx et al в 9,2% от случаите БАОНЧ засяга мандибуларните торуси (156). БАОНЧ по-често засяга мукозата над костни проминенции като милохиоидния гребен, мандибуларните и максиларни торуси и костните екзостози (201, 156).

7. Възпалителни заболявания в ЛЧО като рисков фактор за развитие на БАОНЧ

Пациенти с възпалителни заболявания в ЛЧО, приемащи БФ, са със 7-кратно повишен риск от развитие на БАОНЧ (18). Най-често срещаното съпътстващо дентално заболяване при пациентите с БАОНЧ е периодонтитът (84%), следван от зъбен кариес (28,6%) и периодонтален абсцес (13,4%) (156).

При пациент на БФ терапия може да бъде извършена зъбна екстракция по сигурен и предвидим начин, когато е съобразена с установените насоки. Не самата зъбна екстракция, а по-скоро преобладаващите инфекциозни състояния са може би ключов рисков фактор за развитието на БАОНЧ (183).

При пациенти с онкологично заболяване и БФ терапия, оралният мукозит по време на химиотерапия, може да повиши риска от развитие на БАОНЧ. Особено внимание трябва да се обърне на пациенти с карцином на бъбрека, приемащи Sunitinib и интравенозни БФ, тъй като това може да е рисков фактор за развитие на БАОНЧ (106).

8. Демографски фактори като рисков фактор за развитие на БАОНЧ

Към демографските фактори, имащи отношение към развитието на БАОНЧ спадат възраст и раса.

Полът не е статистически значимо свързан с БАОНЧ (18, 111, 10, 20). Някои автори, обаче, съобщават за преимуществено засягане на пациенти от женски пол -73% (23), 87% (176) от всички изследвани пациенти с БАОНЧ.

Редица изследвания свързват напредналата възраст с БАОНЧ (18, 111, 20). Рискът от развитие на БАОНЧ се увеличава с всяка добавена година от проследяването на случаите и с увеличаване възрастта на пациентите (18). Липсва статистически значима разлика във възрастта на пациентите от мъжки и женски пол, както и във възрастта на пациентите с различен тип злокачествено заболяване (23).

Расата е показана само в едно изследване като рисков фактор, като бялата раса е с по-висок риск от развитие на БАОНЧ, сравнена с черната (18).

Като рискови фактори за развитие на БАОНЧ се определят женския пол, хирургичната намеса и кортикостероидите, на фона на интравенозен или перорален БФ прием (134).

9. Системни фактори - придружаващи заболявания и прием на медикаменти като рисков фактор за развитие на БАОНЧ

Системните фактори, считани за рискови фактори за развитие на БАОНЧ са кортикостероидна терапия, диабет, тютюнопушене, консумация на алкохол, лоша орална хигиена, използване на химиотерапевтични медикаменти. Трябва да бъдат проведени допълнителни изследвания, за да се докаже връзката между тези фактори и рискът за развитие на БАОНЧ (10).

Установена е силна взаимовръзка между наличието на захарен диабет, лечение със золедронова киселина или високи дози памидророва киселина и развитието на БАОНЧ. В проведеното изследване не е намерена връзка между пол, едновременното лечение с кортикостероиди или химиотерапия и появата на БАОНЧ (115).

Ретроспективно изследване на Molcho S et al. предполага асоциация между диабет, вероятно медиран от микроваскуларни усложнения, и развитието на БАОНЧ (164).

Повече от половината (57%) от изследваните пациенти с развита БАОНЧ, след прием на перорални БФ, са с придружаващи заболявания или приемат медикаменти, вкл. ревматоиден артрит, диабет, глюкокортикоидна терапия или анти-ревматоидна терапия. Също така, пациентите с придружаващи заболявания са с по-ниска вероятност за оздравяване, както и с удължено средно време за излекуване (20 месеца), в сравнение с пациентите без придружаващи заболявания (7.5 месеца) (176).

Придружаващите заболявания и приемът на лекарствени средства са важни, тъй като преднизолон и метотрексат, които се използват често за лечение на автоимунни заболявания, увеличават риска от развитие на БАОНЧ, утежняват клиничното протичане и намаляват степента на отговор на заболяването към прекратяването на приема на БФ (211). 48.5% от пациентите, диагностицирани с БАОНЧ, в проведено от Otto et al проучване, имат клинична история за прием на стероидни препарати (182).

Пациенти на терапия с кортикостероиди или имunosупресори могат да са с повишен риск дори ако продължителността на приема е по-малка от 4 години (8).

Антиангиогенните агенти, когато са прилагани в допълнение към антирезорбтивните препарати, са свързани с повишен риск от БАОНЧ (199).

Като потенциални рискови фактори за развитие на БАОНЧ се посочватлъчелечение, зъбни екстракции, инфекциозно заболяване, зъбна травма, придружаваща терапия с кортикостероиди и химиотерапия (200).

Освен зъбната екстракция кортикостероидите са показани като важен рисков фактор за ниска степен на костно оздравяване и в следствие за развитие на БАОНЧ. Изходът от консервативното лечение е несигурен и това подчертава важноста на превенцията (237).

Изследване върху мишки показва, че комбинацията от БФ и дексаметазон не предизвиква смърт на остеоцитите в ненаранена кост, но предизвиква големи БАОНЧ лезии след екстракция на зъб. Остеонекроза на костта се появява след като костта бъде открита. Вероятно БФ затрудняват необходимата резорбция на костта, която е увредена в резултат на инфекция (4).

Оралната микрофлора е малко вероятно да причинява ОНЧ. По-скоро причината е липсата на имунна гъвкавост при пациентите с БАОНЧ, която нарушава техният капацитет да отговарят адекватно на имунологичния стрес от лечението с азот-съдържащи БФ. Превантивни и/или терапевтични стратегии трябва да бъдат насочени към трудността в настъпване на оздравителния процес при пациентите с БАОНЧ (118).

10. Генетични фактори като рисков фактор за развитие на БАОНЧ

При изследване на пациенти с мултиплен миелом, с интравенозна БФ терапия, се установява, че генетични нарушения (полиморфизъм в един нуклеотид, в цитохром P450-2C ген [CYP2C8]) са свързани с повишен риск за развитие на БАОНЧ (210).

Изследване на полиморфизмите на VEGF ген (васкуларен ендотелен растежен фактор), във връзка с пациенти от женски пол, развили БАОНЧ предполага възможен хаплотипен ефект върху изявата на полиморфизмите на VEGF при жени с БАОНЧ от италиански произход. Необходими са допълнителни проучвания за да се докаже генетичната връзка на този ген с развитието на БАОНЧ (15).

Диференцирано експресирани гени (ДЕГ), свързани с БАОНЧ при пациенти с мултиплен миелом, са също обект на проучване. Установено е, че ДЕГ могат да бъдат потенциални мишени при лечението на БАОНЧ (236).

	Брой пациенти, n	М/Ж	Диагноза	Бисфосфонат	Продължителност на прием	Начин на въвеждане	Предшестващи хирургични процедури, n (%)	Локализация
Ruggiero et al., 2004 (201)	63	18/45	Миелом (n-29) Карцином на гърдата (n - 21) Карцином на простатата (n-3) Карцином на черен дроб (n-1) Лейомиосарком на матката (n - 1) Левкемия (n - 1) Остеопороза (n - 7)	Pamidronate (n - 34) Zoledronic acid (n - 9) Pamidronate and zoledronic acid (n - 13) Alendronate (n - 5) Risedronate (n - 1) Alendronate and zoledronic acid-1	>1 год.	i.v.(n-56) p.o.(n-7)	54 (10)	Мандибула (n - 39) Максила (n - 23) Максила и мандибула (n - 1)
Marx et al., 2005 (156)	119		Миелом (n - 62) Карцином на гърдата (n -50) Карцином на простатата (n - 4) Osteoporosis (n - 3)	Zoledronic acid (n - 48) Pamidronate and zoledronic acid (n - 36) Pamidronate (n - 32) Alendronate (n - 3)	14.3 мес. - Aredia, 12.1 мес. - Aredia+Zometa, 9.4 мес. - Zometa, 3 год. - Fosamax.	i.v. (n-116) p.o. (n-3)	55 (46)	Мандибула (n - 81) Максила (n - 33) Максила и мандибула (n - 5)
Migliorati et al., 2005 (163)	18	4/14	Карцином на гърдата (n -10) Миелом (n - 3) Карцином на простатата (n - 2) Овариален карцином (n - 1) Овариален/Карцином на гърдата (n - 1) Остеопороза (n - 1)	Zoledronic acid (n - 8) Pamidronate and zoledronic acid (n - 6) Pamidronate (n - 3) Alendronate (n - 1)	25 мес. (4 – 41 мес.)	i.v. (n-17) p.o. (n-1)	6 (33)	Мандибула (n - 8) Максила (n - 2) Максила и мандибула (n - 1) Липсват данни (n - 7)
Marx et al 2007 (155)	30	0/30	Остеопороза (n-14) Остеопения (n-16)	Fosamax(n-27) Actonel (n-3)	Средно 5.7 год. - Fosamax Средно 5.0 год. - Actonel	p.o.	15 (50)	Мандибула (n-29) Максила (n-1)

Stanton et al 2009 (230)	33	9/24	Карцином на гърдата (n-18) Мултиплен миелом (n-5) Карцином на простатата (n-3) Неходжкинов лимфом (n-1) Мултиплен миелом и карцином на простатата (n-1) Остеопороза (n-5)	Alendronate-3 Zolendronate-26 Pamidronate+alendronate-1 Zoledronate+pamidronate-3	Липсват данни	p.o. (n-3) i.v. (n-30)	Липсват данни	Мандибула (n-25) Максила (n-8) Мандибула и максила (n-2)
Boonyapakorn et al 2008 (37)	22	11/11	Карцином на гърдата (n-5) Мултиплен миелом (n-10) Карцином на простатата (n-1) Лимфом (n-1) Карцином на уретер (n-1) Карцином на ректум (n-1) Карцином на назофаринкс (n-1) Карцином на черен дроб (n-1) Бронхиален карцином (n-1)	Zolendronate (n-14) Zoledronate+pamidronate (n-4) Pamidronate (n-3) Ibandronate+Zolendronate (n-1)	Средно 27 месеца (6-101 мес.)	i.v.	17/77	Мандибула (n-13) Максила (n-6) Мандибула и максила (n-3)
Otto et al., 2012 (182)	126	34/92	Карцином на гърдата (n-57) Мултиплен миелом (n-37) Карцином на простатата (n-13) Други злокачествени процеси (n-10) Остеопороза (n-9)	Zoledronic acid (n-60) Pamidronate and zoledronic acid (n - 6) Pamidronate (n -19) Ibandronate (n-9) Alendronate and risedronate (n -4)	31.2-38.2 мес.	i.v. (n-122) p.o. (n-4)	42-62 (63.3)	Мандибула (n -89) Максила (n -23) Максила и мандибула (n -14)

Табл. 4. Обобщени резултати по отношение на рисковите фактори публикувани от някои от цитираните автори.

Големият брой рискови фактори и различното им влияние върху изявата на БАОНЧ, както и вариабилността на резултатите, публикувани от цитираните по-горе автори, показват необходимостта от допълнителни проучвания.

2.2.8. Превенция от развитие на БАОНЧ

2.2.8.1. Поведение преди започването на БФ терапия.

Профилактиката на заболяването е от изключителна важност, като в литературата има описани редица препоръки преди започване на БФ терапия:

- Всеки пациент, на който предстои лечение с лекарствени средства от групата на БФ, администрирани венозно, един път месечно, трябва да бъде подложен на обстоен клиничен дентален преглед; всички зъби, неподлежащи на лечение, трябва да бъдат екстрахирани, всички инвазивни дентални процедури трябва да бъдат извършени и трябва да бъде постигнато оптимално периодонтално здраве (198).
- Пациентите, които носят сменяеми протези, са в риск от развитие на БАОНЧ, в следствие на локална травма, причинена от протезите. Те трябва да бъдат проверени дали лежат добре върху протезното поле и ако има участъци с по-силен натиск, да бъдат коригирани (181).
- Установено е, че едва 10% от изследваните пациенти с БАОНЧ, са насочени към лекар по дентална медицина или лицево-челюстен хирург, преди започването на БФ лечение (182).
- Импактирани зъби, които са напълно покрити от кост или меки тъкани, трябва да бъдат оставени, но е препоръчително тези с орална комуникация да бъдат премахнати и да им се осигури едномесечен оздравителен период. Също така малки лингвални торуси не налагат хирургично отстраняване, докато големи, проминиращи мандибуларни торуси или палатинални, разположени по медианната линия, покрити с тънка мукоза, подлежат на отстраняване 1 месец преди започването на БФ терапия (156).
- Решението за отлагане на БФ терапия трябва да бъде взето от лекуващия онколог, съвместно с оралния или лицево-челюстен хирург или друг дентален лекар. В настоящия момент рисковете и предимствата от отлагането на БФ терапия не са систематично оценени (200).
- Профилактично антибиотично покритие не е необходимо при неинвазивни дентални процедури, но е препоръчително при всяка инвазивна намеса, като Penicillin остава лекарството на избор (156). Антибиотично лечение се налага и при пациенти с повишен риск от развитие на инфекции (напр. такива с поставен венозен катетър, ендокардит, сърдечни шумове, изкуствени сърдечни клапи и т.н.) (200). При пеницилинова алергия добър втори избор е комбинацията от хинолони и метронидазол или еритромицин и метронидазол. Използването само на Клиндамицин

не се препоръчва, поради липсата му на терапевтична активност срещу *Actinomyces*, *Eikenella corrodens* и сходни видове, които колонизират оголената кост (156).

- Препоръките за лечение на пациентите, на които предстои аминокБФ терапия са: лечение на активните орални инфекции, елиминиране на участъците с повишен риск от развитие на инфекция (полуретинирани зъби, невъзстановими или зъби с напреднало пародонтално заболяване), контролни прегледи и професионална орална хигиена на 6 месеца, редуциране на периодонталното възпаление, възстановяване на кариозните зъби, енодонтско лечение (265).
- Контролни прегледи на всеки 4 месеца са препоръчителни след започване на БФ терапия (156), според други автори на 3 до 4 месеца, в зависимост от броя съпътстващи рискови фактори и общото дентално здраве на пациента (200).

2.2.8.2. Поведение при пациенти, приемащи БФ.

Важно е пациентите да бъдат обучени за необходимостта от спазване на отлична орална хигиена и ранно съобщаване на симптомите (200). Проучване сред пациентите на интравенозна БФ терапия показва, че едва 32% от тях са запознати с риска от развитие на БАОНЧ. Информацията относно страничните ефекти на БФ и по-конкретно относно риска от развитие на БАОНЧ е недостатъчна. Лекарите трябва да си поставят за цел да насочат вниманието на пациентите за потенциалните рискове преди започване на лечението с БФ (23).

Тъй като честотата на БАОНЧ може да варира при пероралната и интравенозната БФ терапия, денталните процедури трябва да бъдат извършвани с повишено внимание особено при пациенти на интравенозна БФ терапия (93).

2.2.8.2.1. При перорален прием.

При сравнение на ефективността на два профилактични протокола при пациенти на перорална БФ терапия, на които предстои екстракция на зъби (единият включва използване на хлорхексидинови разтвори, другият протокол включва прием на антибиотици) се установява, че няма статистическа разлика в ефективността на двата протокола, като протоколът, включващ обикновени екстракции на зъби, проведени с минимална травма и профилактично използване на хлорхексидинови разтвори, води до толкова задоволителен оздравителен процес, колкото и протоколът, базиран на използването на антибиотици (97).

Пациентите, приемащи перорални БФ в срок по-кратък от 3 години, са с нисък риск за развитие на БАОНЧ, това осигурява време на денталния екип да постигне оптимално орално здраве. В този период се извършват всички необходими процедури (екстракции на зъби, периодонтална хирургия, кореново лечение, контрол на кариеса, обтурации и протезни конструкции) (155). Този период може да бъде намален при наличието на някои придружаващи заболявания и състояния като системен прием на кортикостероиди (44). Според ААОМС рискът от развитие на МАОНЧ, свързан с перорални БФ, макар и да е твърде малък, изглежда се увеличава, когато продължителността на терапията надвишава 4 години (199). Ако общото състояние позволява, БФ терапия може да бъде прекъсната 3 месеца преди и 3 месеца след инвазивна хирургична намеса, с цел намаляване риска от развитие на БАОНЧ (198).

2.2.8.2.2. При интравенозен прием.

Регулярни обстоен клиничен преглед, професионална орална хигиена и флуорна профилактика са препоръчителни при пациентите на интравенозна БФ терапия. Екстракцията на зъби и други процедури, които включват директно засягане на костта трябва да бъдат избягвани (198, 156, 200). Ако зъбът не може да бъде възстановен, се предпочита ендодонтско лечение и премахване на коронковата част (200, 156). Зъби с 1ва и 2ра степен на подвижност се шинират. Такива с 3та и 4та степен на подвижност или свързани с периодонтален абсцес, се екстрахират под антибиотично покритие (156). Използването на сменяеми протези е приемливо, като е важно внимателно да бъде оценена протезната конструкция, така че да няма участъци с повишено налягане или триене (200), може да се ребазира с мека подложка, ако е необходимо (156). Поставянето на дентални имплантати е контраиндицирано и трябва да се избягва (156, 200).

Ако е необходима екстракция или хирургична интервенция върху костта, се прилага щадяща околните тъкани хирургична техника, като е препоръчително първичното затваряне на тъканите. Хирургичната намеса е последвана от жабурене с антисептични хлорхексидинови разтвори и антибиотична профилактика, по преценка на оралния хирург (11). Антибиотична профилактика се препоръчва и от други автори (265, 207, 19, 246, 101).

Автори год.	Експертна група или одобрена от научни общества	Препоръки
Sambrook <i>et al.</i> 2006 (208)	Australian and New Zealand Bone and Mineral Society Osteoporosis Australia Medical Oncology Group of Australia Australian Dental Association	<p>БФ-IV or Oral:</p> <p>Минимално отпрепариране на ламбо</p> <p>Минимална костна травма</p> <p>Шев</p> <p>Единична доза от 2 g</p> <p>Амоксицилин преди екстракция</p>
Bagán <i>et al.</i> 2007 (19)	Spanish Expert Panel in Oncology, Hematology, Urology and Stomatology	<p>БФ-IV:</p> <p>Атравматична екстракция</p> <p>Шев и първично затваряне</p> <p>875/125 mg Амоксицилин-клавуланова киселина / 8 hх 12 дни (2 преди и 10 след)</p> <p>300 mg Клиндамицин / 6 hх 12 дни (2 преди и 10 след)</p> <p>Хлорхексидин 0,12% / 12 hх 15 дни</p> <p>Прекъсване на БФ по медицински критерий</p>
Tubiana-Hulin <i>et al.</i> 2007 (246)	French Expert Panel	<p>БФ-i.v.:</p> <p>Антибиотична профилактика</p> <p>Фибрин или автоложна богата на тромбоцити плазма</p> <p>Костно регулиране</p> <p>Първично затваряне</p>

Автори год.	Експертна група или одобрена от научни общества	Препоръки
Khosla <i>et al.</i> 2007 (125)	American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR)	<p>БФ-і.v.:</p> <p>Екстракция само в случай на голяма подвижност или инфекция</p> <p>Няма специфичен протокол</p> <p>БФ-р.о.:</p> <p>Пародонтална хирургия с минимално костно ремоделиране Без спиране приема на БФ</p>
Fehm <i>et al.</i> 2009 (73)	German Society of Senology	<p>БФ-і.v. или р.о.:</p> <p>Антибиотична профилактика 1 ден преди и 3 дни след</p> <p>Първично затваряне, мукозни ламба за покриване на костните повърхности.</p> <p>БФ-і.v.: Спиране на БФ 6-8 седмици преди и след, в съответствие със системните условия</p>

Автори год.	Експертна група или одобрена от научни общества	Препоръки
Yoneda <i>et al.</i> 2010 (273)	Allied Task Force Committee of Japanese Society for Bone and Mineral Research Japanese Osteoporosis Society Japanese Society of Periodontology Japanese Society of Oral and Maxillofacial Surgeons and other scientific societies	<p>Предшестващо екстракцията премахване на бактериална плака</p> <p>Антибиотик преди, по време и след операция</p> <p>Шев</p> <p>БФ-і.v.: Без преустановяване на БФ прием</p> <p>БФ-р.о.:</p> <p><3 години приложение и без рискови фактори Няма промяна в лечението</p> <p>>3 години приложение или <3 години с рискови фактори Възможност за спиране на лечението до настъпване на оздравителен процес</p>

Автори год.	Експертна група или одобрена от научни общества	Препоръки
Hellstein <i>et al.</i> 2011 (101)	American Dental Association (ADA)	<p>Избягване на екстракции (ампутация на коронка и ендодонтско лечение са предпочитани)</p> <p>Първично затваряне или поставяне на полупропускливи мембрани върху алвеолата</p> <p>Хлорхексидин / 12 h x 4-8 седмици (до излекуване)</p> <p>Антибиотици 1 ден преди и до 3-7 дни след процедурата</p> <p>Консултация с лекар относно възможността за спиране на БФ</p>

Автори год.	Експертна група или одобрена от научни общества	Препоръки
Ruggiero <i>et al.</i> 2014 (199)	American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS)	<p>БФ-і.v.:</p> <p>Избягване на екстракции (ампутация на коронка и ендодонтско лечение са предпочитани)</p> <p>БФ-р.о.:</p> <p><4 години прием и без рискови фактори</p> <p>Няма промяна в лечението Информирано съгласие</p> <p>Рутинни контролни прегледи</p> <p><4 години на приложение и с кортикостероиди</p> <p>Обмисля се спиране на лечението 2 месеца преди и до настъпване на оздравителен процес в костта.</p> <p>>4 години администрация</p> <p>Обмисля се спиране на лечението 2 месеца преди и до настъпване на оздравителен процес в костта.</p>

Автори год.	Експертна група или одобрена от научни общества	Препоръки
Khan <i>et al.</i> 2015 (124)	Canadian Association of Oral and Maxillofacial Surgeons International Bone and Mineral Society and other scientific societies	<p>БФ-и.в.:</p> <p>Преустановяване приема на БФ за 3-6 месеца, ако е позволено от състоянието на пациента</p> <p>БФ-р.о.:</p> <p>Преустановяване приема на перорални БФ при инвазивна орална хирургия или при пациенти с множество рискови фактори, ако е позволено от общото състояние на пациента</p>

Табл. 5. Основни протоколи за профилактика на остеонекроза на челюстите (ОНЧ), свързани с приложението на антирезорбтивни или антиангиогенни лекарства при пациенти, подложени на орална хирургия. (58)

Инфекциите от зъбен произход са свързани с развитието на МАОНЧ (122). Зъбните екстракции при пациенти на терапия с БФ или с denosumab, особено при онкоболните пациенти, трябва да бъдат проведени под антибиотична защита (напр. Амоксицилин/Клавуланова киселина) и придружени от загладане на острите костни ръбове и затваряне на раните, след това наблюдавани до пълно оздравяване на мукозата (183).

Някои автори предлагат превантивен протокол, включващ хирургичен подход при зъбните екстракции, характеризиращ се с премахване на алвеоларната кост (алвеоектомия), и подкрепен от правилна антимикробна терапия (антибиотици и антисептични разтвори). От изследваните 43 пациенти на БФ терапия със Zoledronate, на които е приложен този протокол заедно със зъбна екстракция, липсват симптоми на възпаление или оголена некротична кост за период от 12 месеца (74).

Друг хирургичен протокол при екстракцията на зъби на пациенти на интравенозна БФ терапия включва хирургична процедура, извършена с помощта на ултразвуков хирургичен апарат, запълване на екстракционната рана с автоложна плазма, богата на растежни фактори (PRGF), антибиотична терапия. БАОНЧ възниква в 2.27% от случаите (217).

Във втора група по класификацията на Woo et al попадат пациенти без БАОНЧ на интравенозна аминоБФ терапия. При продължителност на терапията по-малка от 3 месеца, препоръките за лечение съвпадат с тези при пациентите от Iва група; при продължителност на терапията над 3 месеца препоръките за лечение са следните: търсене на алтернативно консервативно лечение, заместващо хирургичното (ендодонтско лечение с или без премахване на коронковата част на зъба, скалинг и дебридмънт) с подходящите системни или локални антибиотици. Екстракции и други хирургични процедури да се извършват с минимално засягане на костта, подходящо системно или локално антибиотично лечение, проследяване до настъпване на оздравителен процес (265).

Рутинни дентални процедури, включващи зъбна профилактика, неоперативна периодонтална грижа, възстановителни процедури, поставяне на фиксирани и сменяеми протезни конструкции, не са контраиндицирани при пациенти, приемащи азот-съдържащи БФ (69).

2.2.9. Лечение на БАОНЧ.

БАОНЧ, предизвикана от прием на перорални БФ отговаря на терапията по-добре, в сравнение с БАОНЧ при прием на интравенозни БФ. Тя също така корелира със серумните нива на СТХ и е по-предсказуема. Препоръчително е при лечението на БАОНЧ, при прием на перорални БФ, да се спазят следните стъпки:

- корелация с лекуващия основното заболяване лекар и преустановяване приема на БФ, ако е необходимо-заместването им с други лекарствени средства. Преустановяването на приема на БФ за 6 до 12 месеца води до спонтанна секвестрация или възстановяване след хирургичен дебридмънт (198).

- ако има неболезнена открита кост- използване на 0,12 % хлорхексидинови разтвори.

- при болка или други симптоми на възпаление - добавяне и на антибиотична терапия - Penicillin V-K 500 mg 4 пъти на ден, Levofloxacin 500 mg 1 път дневно (44), Doxycyclin 100 mg 1 път дневно, Zithromycin 250 mg 1 път дневно. Използването на Клиндамицин не е препоръчително, поради липсата или ниската му ефективност спрямо микроорганизмите, изолирани при БАОНЧ.

- Антибиотичният курс трябва да бъде с продължителност 14 дена, или докато болката е под контрол, и да се поднови само ако болката се появи отново (44).

- добавяне на метронидазол 500 мг 3 пъти дневно при рефрактерност към изброените антибиотици.

- въздържане от локален дебридмънт в началото на лечението. Прилагането му при подвижност на оголената кост или радиографски данни за формиран секвестър и нива на СТХ над 150 pg/mL (155).

При пациенти с установена диагноза БАОНЧ лечението трябва да бъде насочено към елиминиране или контролиране на болката и предпазване от прогресиране на оголването на кост (156, 199), превенция на вторично възпаление на меките тъкани, болка и остеомиелит (198,200, 199). Тези пациенти трябва да избягват дентоалвеоларни хирургични процедури, тъй като тези хирургични места могат да доведат до допълнителни области на некротична кост (199).

Лечението трябва да бъде извършено от орален или лицево-челюстен хирург или дентален онколог, в близка корелация и координация между денталната и онкологичната помощ, за оптимално лечение и на БАОНЧ, и на неопластичното заболяване (200).

В последствие AAOMS предлага протокол на лечение, в зависимост от стадия на развитие на заболяването (199):

Стадий	Клинична картина	Лечение
В риск	Без наличие на оголена/некротична кост при асимптомни пациенти лекувани с интравенозни или перорални БФ	Не е необходимо лечение. Обучение на пациента.
0 стадий	Без наличие на клинично доказателство за оголена/некротична кост, но с неспецифични симптоми или клинични и рентгенографски находки съмнителни за вероятна БАОНЧ.	Систематично лечение, включващо използването на аналгетици и антибиотици
1 стадий	Оголена и некротична кост или фистула, достигаща до костта при пациенти, които са асимптоматични и няма доказателство за инфекция	Използване на антибактериални разтвори локално за жабурене Контролни прегледи на всеки 3 месеца

		Обучение на пациента и преразглеждане на индикациите за продължаващо БФ лечение
2 стадий	Оголена, некротична кост или фистула, достигаща до костта при пациенти, свързана с болка, еритем, и възпаление или инфекция, с или без гноен ексудат	Симптоматично лечение с перорални антибиотици Използване на антибактериални разтвори локално за жабурене Контрол на болката Дебридмънт за облекчаване на дразненето на меките тъкани и контрол на инфекцията
3 стадий	Оголена, некротична кост или фистула, достигаща до костта, при пациенти с болка, възпаление или инфекция и 1 или повече от следното: Оголена, некротична кост, извън региона на алвеоларната кост, водеща до патологична фрактура, екстраорална фистула, ороантрална/ороназална комуникация, или остеолиза, простираща се извън долната граница на мандибулата или синусния под.	Използване на антибактериални разтвори локално за жабурене Антибиотична терапия и контрол на болката Хирургичен дебридмънт или резекция, с цел дългосрочно облекчаване на инфекцията и болката.

Табл. 6. Лечение на БАОНЧ в зависимост от стадия на пациента

Лечението на БАОНЧ е консервативно и хирургично, като в литературата няма единно мнение по отношение на методиката на лечение на БАОНЧ, засягащо както медикаментозното, така и хирургичното лечение.

2.2.9.1. Консервативно лечение

Консервативното лечение включва системна употреба на антибиотични препарати (монотерапия или комбинация с б-лактам, тетрациклин, макролид, метронидазол, и/или клиндамицин), използване на 0,12% хлорхексидинови разтвори, водороден пероксид, системни аналгетици (265).

2.2.9.1.1. Антибиотично лечение и използване на антисептични разтвори

Дългосрочен (в някои случаи постоянен) прием на лекарствени средства от групата на антибиотиците според някои автори (156, 200) показват ефективност- напр. Penicillin V-K 500 mg 4 пъти на ден, в комбинация с 0,12 % хлорхексидинови разтвори (156, 44).

Продължителността на антибиотичния прием и използването на антисептични разтвори не са точно дефинирани все още, но този лечебен подход показва подобрене в контрола на болката и контрола на заболяванията на меките тъкани (200).

При рефрактерност или по-тежки случаи- добавяне на метронидазол 500 mg 3 пъти дневно.

При тежко възпаление- лечение в стационар и прилагане на интравенозни антибиотици- Ampicillin 1 g и Clavulonate 500 mg (Unasyn 1,5 g) i.v. на 6 часа и Метронидазол 500 mg i.v. на 8 часа.

При алергия към пеницилин- Ciprofloxacin 500 mg p.o. 2 пъти дневно, Erythromycin ethylsuccinate 400 mg p.o. 3 пъти дневно, комбинирани с Метронидазол 500 mg p.o. 3 пъти дневно (156).

Следните лекарствени средства са предложени за лечение на пациенти с БАОНЧ:

Лечение	Доза и честота на прием
Антибактериални средства	

Penicillin VK	500 mg на 6 до 8 часа за 7-10 дни, след това два пъти дневно поддържаща доза
Amoxicillin	500 mg на 8 часа за 7-10 дни, след това два пъти дневно поддържаща доза
Пациенти с алергия към пеницилин	
Clindamycin	150 до 300 mg 4 пъти дневно
Vibramycin	100 mg веднъж дневно
Erythromycin ethylsuccinate	400 mg 3 пъти дневно
Azithromycin	500 mg p.o.*1 на 1вия ден; 250 mg p.o. веднъж дневно на 2 до 5 ден
Antifungals† (при необходимост)	
Nystatin oral Suspension	5 до 15 ml 4 пъти дневно или 100,000 IU/ml
Mucelex troche (clotrimazole)	10 mg три пъти дневно за 7-10 дена

Fluconazole	200 mg първоначално, след това 100 mg веднъж дневно
Antivirals‡	
Acyclovir	400 mg два пъти дневно
Valacyclovir Hydrochloride	500 mg до 2 g два пъти дневно

Табл. 7. Лекарствени средства предложени за лечение на пациенти с БАОНЧ (200).

†Други потенциални системни противогъбични препарати включват itraconazole или ketoconazole.

‡Ролята на антивирусните препарати при лечението на БАОНЧ още не е установена (200).

Предложена е като лечебна схема ежедневно изплакване с 0,1% разтвор на хлорхексидин глюконат и Клиндамицин 600 мг за първите две седмици (37).

Симптомите на БАОНЧ, като болка и тези, причинени от наличието на инфекция, могат да бъдат ефективно менажирани с консервативен подход, конкретно в първи стадий (199). Затваряне на мукозата, обаче, се постига рядко без хирургична намеса и обикновено се налага последващо лечение. Някои или всички от следните лечебни стратегии могат да бъдат прилагани: постигане на оптимална орална хигиена, елиминиране на активно зъбно или периодонтално заболяване с използване на антибактериални разтвори за жабурене (напр. chlorhexidine) и системна антибиотична терапия (181).

2.2.9.1.2. Лечение с Терипаратид

Терипаратид (Teriparatide) е синтетичен полипептиден хормон, който съдържа 1-34 аминокиселинният фрагмент от рекомбинантен човешки паратиреоиден хормон, който стимулира костообразуването. Някои автори предлагат използването му като

лечебен препарат при пациенти с БАОНЧ като установяват, че ежедневното администриране на терипаратид при пациенти с БАОНЧ промотира образуването на кост и последващата секвестрация за кратък период от време. Тези резултати предполагат, че допълващата терапия с терипаратид е приложима и ефективна опция за лечение на БАОНЧ (117).

Повлияване на клиничните симптоми и последващо излекуване (след 3 месечно лечение) се наблюдава при пациент с III степен БАОНЧ в резултат на подкожно администриране на терипаратид (Teriparatide) веднъж седмично, в комбинация с Amoxicillin (268).

Редица автори са поддръжници на консервативното лечение при пациенти с БАОНЧ. Според едни опитите за хирургично лечение (дебридмънт, покриване на оголената кост с ламба, остеопластика) се оказват неефективни и водят до по-нататъшно оголване на кост, влошаване на симптомите и увеличаване на риска от патологична фрактура (156).

Други съобщават за клиничен случай на излекуване на пациент с трети стадий БАОНЧ с патологична фрактура, като е избран консервативен подход с използване на антибиотично лечение за период от 10 седмици (135).

Трети получават резултати, които подкрепят ползотворната роля на нехирургичното лечение при пациенти с I стадий БАОНЧ. Хирургична терапия на БАОНЧ трябва да бъде ограничена за пациенти в напреднали стадии с клинични симптоми и локални признаци на възпаление (33).

Първите проучвания и протоколи за поведение препоръчват избягване на хирургичните интервенции, базирани на липса на доказателства за позитивно повлияване на заболяването (156,200). Хирургичното лечение не е препоръчително, с изключение на случаите при които се налага заглаждане на остри костни ръбове, предизвикващи болка и възпаление на меките тъкани (156, 200).

2.2.10. Хирургично лечение на БАОНЧ

Има и много автори обаче, които предпочитат хирургичното лечение като метод на лечение на пациенти с БАОНЧ. Потенциалните ползи от хирургичната интервенция може да са били ограничени от непълно отстраняване на некротичната кост и незадоволително мукозно покритие на раната. Препоръките са базирани на непълни данни и на предположението, че основната причина за БАОНЧ може би е хирургичната травма, а не инфекцията (181). С увеличаване на опита, обаче, в последните години, са

събрани повече доказателства в полза на хирургичното лечение на БАОНЧ (180, 202, 80). Този подход може да е подходящ при пациенти, при които консервативното лечение не е било или няма да бъде успешно или подходящо (181).

Хирургичното лечение се съобщава все по-често в литературата (230, 40, 263, 219) и се счита за успешно, когато се постигне оздравителен процес на устната лигавица, без наличие на оголена кост или инфекция и се отчита приемливо рентгенологично заздравяване за период от 12 месеца след операцията.

Хирургичните методи на лечение на БАОНЧ могат да се разделят на хирургичен дебридман, секвестректомия с кюретаж и резекция с/без реконструкция.

2.2.10.1. Хирургичният дебридман се определя като отстраняване на нежизнеспособен материал, чужди тела и недобре заздравяваща тъкан от раната (231).

Настоящият протокол на лечение, предложен от AAOMS, препоръчва дебридман за облекчаване на дразненето на меките тъкани и контрол на инфекцията във втори стадий и обмисляне на резекция в трети стадий (199).

Други автори препоръчват хирургичен дебридман или секвестректомия и покриване на оголената кост с тъканно ламбо като лечебен подход при БАОНЧ, постигайки задоволителни резултати при лекуваните от тях пациенти (37, 57, 264).

2.2.10.2. Секвестректомия с кюретаж

При изследване на ефективността на хирургичното лечение при пациенти с 2 стадий БАОНЧ и формиран секвестър се достига до заключението, че лечебните резултати след секвестректомия са по-добри, в сравнение с тези при консервативно лечение/кюретаж на секвестъра (86).

Клинично проучване показва, че хирургичното лечение на пациенти в I и особено на тези във II стадий на БАОНЧ, в комбинация с дългосрочен предоперативен антибиотичен прием (23-54 дена) води до пълно излекуване в 70-87%, в сравнение с 35-53% за краткосрочен режим на прием (1-8 дни преди хирургичната намеса). Това може да бъде свързано с инфекциозната генеза на БАОНЧ, изискваща адекватно лечение. Антибиотиците могат ефективно да третират съседната, слабо инфектирана кост, докато хирургичната интервенция премахва необратимо инфектираната и некротична кост. За да се достигне до пълно излекуване, се препоръчва прилагането на разширена

хирургична процедура, в комбинация с локални антисептични разтвори и продължителна антибиотична терапия (105).

Други автори постигат оздравителен процес при пациенти с БАОНЧ след преустановяване на БФ терапия минимум 2 месеца преди и 2 месеца след хирургичната интервенция, дебридман, отстраняване на некротичната кост и секвестректомия, затваряне на дефекта с мукопериостално ламбо, антибиотично покритие с Levofloxacin най-малко 4 седмици постоперативно и добавяне на метронидазол при рефрактерни инфекции (230). Оздравителен процес настъпва и при пациенти с БАОНЧ, 2-4 седмици след лечението, което включва хирургична обработка (дебридман и премахване на некротичната кост), последвана от поставяне на автоложен тромбоцитен концентрат, обогатен с растежни фактори, и първичен шев на раната (32).

2.2.10.3. Резекция на некротичната кост без реконструкция

Според Curi et al. БАОНЧ е неподатлива на консервативно лечение. Те твърдят, че терапията, която включва резекция на некротичната кост и прилагане на PRP, е ефективна при повечето пациенти (80%) и трябва да бъде считана като лечебен подход за контролиране на напреднали случаи на БАОНЧ (51).

Остеотомия, независима от стадия на заболяването и първично затваряне на раната, комбинирано с антибиотичен прием се счита за опция за лечение при пациенти, страдащи от БАОНЧ (232).

Пълно оздравяване се наблюдава в 88% от случаите на БАОНЧ, лекувани по схема: 1) консервативно лечение с антимикробни разтвори за изплакване, 2) резекция на некротичната кост и заглаждане на острите костни ръбове и 3) покриване на останалата кост с двуслойно затваряне на раната. Липсва статистическа разлика в оздравителния процес между пациентите при които е преустановена и тези с продължаваща БФ терапия (263).

Резекцията на некротичната кост при пациенти с БАОНЧ, осигурява задоволително оздравяване. В допълнение, неотговарящо на лечението заболяване може да бъде овладяно чрез по-агресивна резекция, напр. сегментна резекция на мандибулата, след рефрактерност към маргинална резекция на мандибулата (40).

Други автори постигат пълно оздравяване при лечебен подход, включващ резекция на некротичната кост и първично затваряне на мукозата над костния дефект, използвайки плазма богата на растежни фактори (PRGF) (168).

Според едни автори хирургичната резекция при пациенти с БАОНЧ е високо ефективна, с малко постоперативни усложнения и не е свързана със смъртност в

дългосрочен план (26), а други получават резултати, доказващи ефективността на хирургичната терапия при II и III стадий на БАОНЧ (34).

Martins et al подкрепят твърдението, че съчетаването на фармакологична терапия и хирургична терапия с PRP заедно с лазерна фототерапия, значително подобрява излекуването на БАОНЧ при пациенти с онкологично заболяване (151).

Няколко проучвания сочат, че ранното хирургично лечение, независимо от стадия на развитие на БАОНЧ, корелира с висока степен на излекуване и контрол на заболяването. Това предполага по-голяма роля на хирургичното лечение в бъдеще (52).

2.2.10.4. Резекция на некротичната кост с реконструкция

Възстановяването на дефекти, след хирургична резекция при пациенти с БАОНЧ, се оказва предизвикателство. Останалата след хирургичната намеса кост е с несигурна жизненост, което възпрепятства едновременно възстановяване с васкуларизирани костни графтове, въпреки съществуващите публикации по въпроса (265).

Има съобщения в литературата за развитието на БАОНЧ в микроваскуларизиран костен графт от илиачната кост, използван за реконструкция след частична мандибулектомия при БАОНЧ, 3 стадий. Това откритие хвърля нова светлина върху патогенезата на БАОНЧ и предлага хипотезата, че БАОНЧ има способността да прогресира в съседната кост. В допълнение, трябва да се подхожда по-критично по отношение на реконструкцията на костта при пациенти с БАОНЧ (186).

Други автори прилагат хирургичен метод на лечение на БАОНЧ, включващ реконструкция с васкуларизиран костен графт, въпреки че настоящата литература не подкрепя този тип възстановяване. Използвайки свободно ламбо от фибулата, постигат висок процент успеваемост на възстановяване на костта и затваряне на съществуващите фистулни ходове. Те предлагат този тип лечение да бъде прилагано при подбрани пациенти с напреднали случаи на БАОНЧ (219). Мандибулектомия и реконструкция със свободно микроваскуларизирано ламбо е представено като ефективно лечение за пациенти в 3ти стадий и рефрактерен 2ри стадий на БАОНЧ. Високите нива на хронична инфекция и придружаващите заболявания е предпоставка за съществена честота на периперативни усложнения (95).

Според Berrone M et al при случаи на БАОНЧ в 3 стадий и засягане на дисталните участъци на максилата, менажиране на мястото с педикулирано букално ламбо включващо мастното тяло и първично затваряне може да гарантира адекватна защита на костта с достатъчно кръвоснабдяване за един ефективен оздравителен процес на костта (29). Този хирургичен подход е подкрепен и от Rotaru H et al., които установяват, че

педикулирано букално ламбо включващо мастното тяло на бузата ефективно покриват сравнително голям хирургичен дефект. Усложненията са минимални и няма повторна поява на оголена кост по време на периода на проследяването. Използването на педикулирано букално ламбо включващо мастното тяло е надеждна лечебна опция при менажиране на оголената кост при пациенти с МАОНЧ (195).

2.2.10.5. Флуоресцентно направляваната костна резекция (след 10-дневно администриране на тетрациклин) според някои автори може да бъде считана за ефективен лечебен подход при пациенти с БАОНЧ във втори и трети стадий. Тя дава и възможност за стандартизиране на хирургичната терапия. Необходими са по-нататъшни изследвания които да сравнят флуоресцентно направляваната костна резекция с конвенционалните хирургични подходи, както и за съпоставяне на хирургичното с консервативно лечение в ранните стадии (0 и първи) на БАОНЧ (185).

Дори и при напреднали случаи на остеонекроза, изискваща частична мандибулектомия, костната флуоресценция помага за маркирането на границите на резекцията, като по този начин подобрява хирургичната терапия на остеонекрозата (184).

Някои автори развиват лечебна стратегия, в зависимост от стадия на развитие на БАОНЧ. При пациенти в 1ви стадий по класификацията на AAOMFS се прилагат промивки с 0.12% хлорхексидинови препарати, не е индицирано хирургично лечение; при пациенти във 2ри стадий- хлорхексидинови препарати, комбинирани с антибиотична терапия, при рефрактерни на лечение случаи може да се приложи комбинирана антибиотична терапия, продължителен антибиотичен прием или интравенозно антибиотично лечение; в 3ти стадий като лечебен подход се препоръчва дебридман, вкл. резекция, комбиниран с антибиотична терапия (198, 52).

Други автори предлагат лечебен подход в две фази: поддържаща (антимикробни разтвори за изплакване, антибиотици, протививъзпалителни стероиди)-цели минимизиране на болката и развитието на инфекция до формирането на костен секвестър; и хирургична плюс фармакологична (секвестрехтомия с антибиотично покритие) след формирането на секвестъра (127, 75). Авторите достигат до заключението, че този лечебен подход дава възможност за консервативна резекция на некротичната кост, с изключение на случаите на силна болка или риск от фрактура. Този неагресивен подход позволява премахването на цялата некротична кост, предпазва съседната здрава кост от увреждане и не води до рецидиви. (75).

Има и предложения за прилагане на различни хирургични техники-напр. хирургичната намеса върху костта при пациенти с БАОНЧ да бъде извършена чрез

пиезохирургия. Така се предотвратява загаряването на съседните тъкани, минимизира се хирургичната травма и това води до добър отговор на лечението (126). ErCrYSGG лазер се прилага успешно при хирургичното лечение на БАОНЧ. Лазерната хирургия дава добри резултати и може да се счита за ефективна при лечение на БАОНЧ (196). Подобрене на терапевтичните резултати се наблюдава при въвеждането на лечебен подход, включващ лазер и хирургичен подход в протоколите на лечение при изследваните от Vescovi et al 151 случая на БАОНЧ (254).

Въпреки многобройните изследвания на БАОНЧ, рядко се срещат добре документирани доклади засягащи лечебните хирургични техники. Открити са значителни разлики засягащи броя на изследваните пациенти, хирургичните техники и изводите. Необходими са клинични изследвания с по-голям брой пациенти и по-дълъг период на проследяване за всеки хирургичен подход и резултатите от него (224).

2.2.11. Прекратяване на БФ терапия при пациенти с БАОНЧ.

Съществуват различни становища по отношение прекратяването на БФ терапия при пациенти с БАОНЧ. Едни автори включват това към лечебния подход при тези пациенти (44). За онкоболните пациенти терапевтичните ефекти на БФ са от голяма полза тъй като те контролират болката и вероятността за патологични фрактури. Прекратяването на i.v. БФ не осигурява краткосрочни ползи. Ако системните условия позволяват, дългосрочното спиране на БФ може да допринесе за стабилизирането на установените огнища на БАОНЧ, намаляване на риска от развитието на нови огнища и облекчаване на клиничните симптоми (198).

Според Hinson et al независимо от лечебната модалност и стадия на МАОНЧ, прекратяването на БФ преди или по време на започване на лечението, е свързано с по-бързо разрешаване на симптомите на МАОНЧ, в сравнение с продължаването на БФ по време на лечението на заболяването на челюстите (104).

При тежки случаи на БАОНЧ или при нужда от хирургична интервенция може да се наложи преустановяване на БФ терапия. Това трябва да стане в колаборация с лекуващия онколог и да се прецени потенциалният риск от последваща остеонекроза спрямо риска от усложняване на основното заболяване (265, 200). Назначава се антибиотично покритие по време и минимум 10 дена след хирургичната интервенция, като антибиотици на избор са Пеницилин, Пеницилин+метронидазол, азитромицин или АБ от групата на хинолоните (200).

Установено е, че периперативното преустановяване на Zolendronate значително намалява честотата и тежестта на протичане на БАОНЧ при плъхове (277).

Според някои автори няма абсолютна причина за преустановяването на БФ терапия поради дългия полуживот и високата ефективност на БФ по отношение на стабилизиране на костните метастази (156, 265).

Други автори също поддържат тази позиция, като изследват серумните маркери на костното ремоделиране и ангиогенезата и установяват че удълженият полуживот на БФ може да супресира маркерите на костната обмяна при пациенти с БАОНЧ няколко години след преустановяването на БФ терапия, което предполага продължителен ефект върху костната хомеостаза (242).

Прекратяването на БФ терапия трябва да бъде назначено само от лекуващия онколог и след консултация с оралния и лицево-челюстен хирург и пациента (198).

2.2.12. Хипербарната оксигенация като лечебен метод при пациенти с БАОНЧ

Според някои автори хипербарната оксигенация не е ефективна при лечение на БАОНЧ (200), поради различния механизъм на развитие на заболяването, сравнено с остеорадионекрозата (156). Според други, хипербарната оксигенация е ефикасна по отношение на облекчаване на симптомите на БАОНЧ и подобряване на клиничния аспект на лезиите, затова предлагат използването ѝ като спомагателен и лечебен метод при пациенти с тежка форма на БАОНЧ (44).

Трети автори достигат до заключението, че БАОНЧ е мултифакторно заболяване, което не може да бъде повлияно от една лечебна модалност; то обаче е лечимо и дори тежки случаи могат да се подобрят с интензивна мултимодална терапия. Клинично, хипербарната оксигенация се оказва полезно допълнение към лечението, особено за тежки случаи, но проведеното проучване не може напълно да докаже това твърдение (84).

Проучване върху ефективността на комбинацията от пентоксифилин и алфа-токоферол при пациенти с БАОНЧ, предлагат лечебна стратегия, която е обект на по-нататъшни изследвания (67).

В свое проучване Shintani T et al. сравняват прогнозата при лечението на болни с БАОНЧ, при интравенозен и перорален прием на БФ. Те установяват, че повече от 90% от пациентите приемащи перорално БФ могат да бъдат излекувани, докато 50% от пациентите, лекувани с и.в. БФ не показват подобрение. Необходимо е допълнително

проучване, за да се повиши ефективността на прилаганите лечебни стратегии за излекуването на БАОНЧ (223).

Както се вижда от цитираните по-горе автори, няма единно мнение по отношение на методиката на лечение на БАОНЧ, засягащо както медикаментозното, така и хирургичното лечение. Това налага допълнителни изследвания по въпроса.

2.2.13. Използване на сменяеми протезни конструкции при пациенти с БАОНЧ

За предпазване и покриване на оголената кост може да бъде използвана сменяема конструкция, изработена от тънка, винилова, вакуумно-формирана или тънка акрилова протекторна шина (265). Конструкцията не трябва да травмира допълнително подлежащите остеонекротични тъкани и трябва да бъде конструирана така, че лесно да се поддържа оптимална хигиена от пациента (200).

Сменяеми протезни конструкции могат да бъдат използвани от пациента, като се изработват, така че да не травмират или дразнят подлежащите меки тъкани. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да почистват и свалят протезите през нощта (200).

Ретроспективно изследване върху влиянието на сменяемите протезни конструкции върху първичното място на възникване и прогнозата на БАОНЧ показва, че пациентите, носещи сменяеми протези имат значително по-бърза прогресия на БАОНЧ, в сравнение с тези, които не носят сменяеми протези. Лошата орална хигиена оказва сериозно влияние върху прогнозата на БАОНЧ при пациенти, носещи сменяеми протезни конструкции (98).

2.2.14. Поставяне на дентални имплантати при пациенти с БАОНЧ

Поставянето на остеоинтегриращи се дентални имплантати не е препоръчително, поради допълнителното поражение на костта, което ще доведе до екзацербирание на остеонекротозата (200).

Поставянето на дентални имплантати по време или след БФ лечение ускорява развитието на БАОНЧ. БАОНЧ се появява с по-ниска честота когато имплантатите са били поставени преди началото на БФ терапия (113).

Други автори съобщават за повишен риск за неуспешно имплантиране при пациенти, приемащи БФ, като рискът е по-висок при тези, приемащи перорални БФ, сравнени с i.v. прием (188).

В литературата е описан и случай на развитие на БАОНЧ след поставяне на дентален имплантат при пациент, приемащ перорални азотсъдържащи БФ. Въпреки ниският риск от развитие на БАОНЧ след поставяне на дентални имплантати при пациенти, приемащи перорални азотсъдържащи БФ, съдбата на денталните имплантати при тези пациенти остава несигурна. Ето защо рисковите пациенти трябва да бъдат информирани относно потенциалните рискове от отпадане на имплантата и развитие на БАОНЧ. Тъй като потенциалната роля на инфекцията в патогенезата на БАОНЧ все още се проучва, е необходимо повишаване на вниманието относно дългосрочната орална хигиена на имплантно-протетичните възстановявания (24).

Други автори подчитрат че клиницистите трябва да бъдат внимателни при поставянето на импланти при пациенти с карцином в напреднал стадий и да имат предвид възможността за развитие на пери-имплантни метастази в огнището от БАОНЧ, като необичайно усложнение от БФ терапия (71).

AAOMS препоръчва поставянето на дентални имплантати да бъде избягвано при онкоболни пациенти лекувани с интравенозни БФ. Въпреки че се предлага внимателен подход при пациенти приемащи перорални БФ, поставянето на имплантати не е строго контраиндицирано (198). Според Mozzati M et al. настоящите данни показват че рискът от развитие на БАОНЧ, свързан с поставянето на дентални имплантати, остава нисък за пациенти, приемащи перорални БФ. Използването на процедури, които могат да подпомогнат оздравителния процес, като тромбоцитни концентрати, са препоръчителни (167).

Анти- RANKL-агенти (рецепторни активатори на нуклеарен фактор-кВ лиганд), като Denosumab (Prolia™, Amgen Inc., California, USA), наскоро са представени като лекарствени средства, подходящи за лечение на заболявания, засягащи ремоделирането на костта, със сходен начин на действие с БФ. В литературата вече са описани случаи на остеонекроза, индуциран от анти- RANKL-терапия (238).

В свое проучване Chaturvedi et al. съобщават за пет случая при които е поставена неправилна диагноза- пациенти при които БАОНЧ е диагностицирана като малигнена лезия при раково болни пациенти (мултиплен миелом, карцином на простатата и карцином на гърдата), лекувани със Золедронат и Памидронат. Непознаването на заболяването и неговата клинична проява от онколози, радиолози, лекари по дентална медицина и орални хирурзи, най-вероятно допринася за това (41).

3. Нерешени проблеми

В България до момента има единични систематични клинични проучвания върху проявите на усложненията от бисфосфонатна терапия в устната кухина и клинично установен протокол на поведение за профилактика и лечение на тези усложнения. Най-широко възприетият такъв протокол в международната литература е предложен от Американската асоциация на оралните и лицево-челюстни хирурзи.

Както се вижда от цитираните по-горе автори и научни изследвания, няма единно мнение по въпроса засягащ методиката на лечение на БАОНЧ, както по отношение на медикаментозното, така и на хирургичното лечение. Това налага допълнителни изследвания по тези въпроси.

Голямата разлика в честотата и локализацията на БАОНЧ, установени от различните автори, ни дават основание да изследваме тези параметри сред българското население в настоящото проучване.

Големият брой рискови фактори и различното им влияние върху изявата на БАОНЧ, както и вариабилността на резултатите, публикувани от цитираните по-горе автори, показват необходимостта от допълнителни проучвания.

Превенцията на БАОНЧ е най-ефективният начин за намаляване на заболеваемостта и развитието на усложненията. Тя включва съставяне на ясни правила за лечение и профилактика при пациенти, приемащи лекарствени средства от групата на бисфосфонатите, които да бъдат следвани от лекаря по дентална медицина и оралния хирург.

4. Цел и задачи

4.1. Целта на дисертационния труд е да се анализират възможностите на консервативното и хирургично лечение и превенцията на БАОНЧ, като се изследва влиянието на определени рискови фактори за развитието ѝ.

4.2. ЗАДАЧИ:

1. Да се изследват демографски и клинични характеристики - възраст, пол, основно заболяване, наличие на предшестваща хирургична интервенция и интервалът от нея до поставяне на диагнозата и да се изследват характеристики от страна на приеманите БФ (вид на БФ, продължителност на прием, лекарствена форма (парентерална, орална))
2. Да се изследват клиничните изяви на БАОНЧ в устната кухина-локализация на лезиите, клинични симптоми, стадий на БАОНЧ, рентгенографски промени в челюстните кости на изследваните пациенти
3. Да се изследва ефектът от проведеното консервативно лечение (антибиотично и почистване на некротичните тъкани-дебридан)
4. Да се изследват, проследят случаи на развитие на оздравителен процес или некроза при пациенти, провеждащи терапия с бисфосфонати във връзка със злокачествени заболявания или остеопороза, като се изследва продължителност на прием, давност на дентоалвеоларната хирургична интервенция, възраст на пациента като фактори оказващи влияние върху рентгенографската находка и резултата от лечението на БАОНЧ
5. Да се изследва изходът от екстракцията на зъби при пациенти на бисфосфонатна терапия, в квадрант на челюстта без некроза при спазване на ясно определен хирургичен протокол.

СОБСТВЕНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

5. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИКА

5.1. Материал за изследване и единици на наблюдение

Научната разработка обхваща период от 13 години. Научното изследване е клинично и е дейност на докторанта с период на провеждане 2009-2022 година. Настоящото проучване включва пациенти, лекувани в клиниката по ЛЧХ към УМБАЛ "Св. Анна" -София от 2009-2014г., където докторантът е извършил наблюденията и е взел участие в лечебния процес, както и пациенти, лекувани от докторанта в амбулаторни условия и в катедра по ЛЧХ ФДМ-София в периода от 2009 до 2022г.

Обект на дисертационния труд са 74 пациента, разделени в две групи.

В първа група са включени 44 случая на пациенти с настъпила Бисфосфонат-асоциирана остеонекроза на челюстите. От тях 21 (47,7%) са потърсили лечение в клиниката по ЛЧХ към УМБАЛ "Св. Анна" -София и 23 (52,3%) са лекувани в амбулаторни условия. От тях 20 (45,5%) са жени и 24 (54,5%) са мъже. По отношение на основното заболяване, поради което се налага прием на БФ със злокачествено заболяване са 40 (90,9%) от пациентите и с остеопороза- 4 пациента (9,1%). Интравенозен прием на БФ регистрирахме при 40 (90,9%) от пациентите и перорален прием при 4 пациента (9,1%). При 13 (29,5%) от пациентите е проведена секвестректомия, при 16 пациента (36,4%) е извършен хирургичен дебридмънт и при 15 (34,1%) от пациентите е проведено само медикаментозно лечение. При 10 от пациентите (22,7%) е проведено антибиотично лечение, в комбинация с хлорхексидинови препарати, а при 5 пациента-са използвани само хлорхексидинови разтвори (11,4%). При всички 44 пациента е проведено медикаментозно лечение.

При 23 случая (82,6% от хирургично лекуваните болни) дисертантът е бил оператор, докато при 6 случая (17,4% от хирургично лекуваните болни) е бил първи асистент и при 15 (34,1% от всички пациенти)- лекуващ лекар.

Наблюдаваните показатели са:

1. По отношение на пациентите

- Демографски характеристики: събраната демографска информация включва данни за възрастта към момента на диагнозата и пола на пациентите.
 - възраст - изследваните от нас пациенти разделихме на шест възрастови групи, както следва: I група (30-40год.); II група (41-50 год.); III група (51-60 год.); IV група (61-70 год.); V група (71-80 год.); VI група (81-90 год.)
 - пол - жени: мъже
- Основно заболяване - злокачествено заболяване или остеопороза
- Отключваща причина за некрозата -предшестваща хирургична интервенция - проведена дентоалвеоларна хирургична интервенция (екстракция на зъб или поставяне на дентален имплантат) или механична травма от сменяема протеза
- Времето до насъпване на некроза след проведена хирургична процедура-интервалът от време от хирургичната интервенция върху челюстните кости (ако има такава) до поява на клиничната симптоматика (в месеци).

2. По отношение на приеманите бисфосфонати

- Вид на бисфосфоната/бисфосфонатите
 - Золедренова киселина
 - Алендренова киселина
 - Ибандронова киселина
 - Памидронова киселина
 - Золедренова киселина (самостоятелно или в комбинация с друг лекарствен препарат от групата на БФ)
 - Всички останали БФ
- Продължителност на БФ терапия (в месеци)
- Начин на администриране на БФ-перорално или интравенозно.

3. Клинични характеристики на БАОНЧ

- Локализация - засягане на максилата, мандибулата или двете челюсти. Разделихме максилата и мандибулата на две области: антериорна (обхващаща зоната на кучешките зъби, латералните и централни инцизиви и зоната на първи и втори премолар) и постериорна област (първи, втори и трети молар).
- Клинични изяви на БАОНЧ в устната кухина - при изследваните от нас пациенти бяха регистрирани наличието или отсъствието на следните клинични симптоми и признаци: неспецифични симптоми и клинични находки, оголена/некротична кост, болка, еритем на околните тъкани, гноен ексудат, патологична фрактура, екстраорална фистула, ороантрална/ороназална комуникация, остеолиза извън долната граница на мандибулата или синусния под
- Стадий на БАОНЧ в момента на диагностицирането – разделихме изследваните от нас пациенти в четири стадия - стадий 0, стадий I, стадий II, стадий III съгласно препоръките на AAOMFS (10).
- Проведено лечение - медикаментозно лечение, хирургично лечение (секвестректомия), консервативно хирургично лечение (дебридмънт)
- Еволюция на заболяването отчитаме на първия и шестия месец от приложеното лечение, като регистрирахме:
 - стационаране на заболяването
 - клинично подобрене
 - прогресия на заболяването
 - ремисия

Изследването е извършено върху същата група от 44 пациента с най-малко два контролни прегледа-на 1ви месец и на 6ти месец след приложеното лечение.

Във втора група са включени пациенти, провеждащи терапия с Бисфосфонати (перорални или интравенозни), с показания за екстракция на един или повече зъби. Тази група включва общо 30 пациента, като докторантът е лекуващ лекар на всички 30 пациента. Приемът на БФ е по повод на злокачествени заболявания при 14 пациента (46,7%) и остеопороза при 16 пациента (53,3%). От тях на перорален прием на БФ са 13 пациента (43,3%) и на интравенозен прием са 17 (56,7%). При тези пациенти липсват клинични данни за развитие на БАОНЧ, в момента на първичния преглед в квадранта, в

който са разположени зъбите, подлежащи на екстракция. При 7 (23,3%) от изследваните от нас пациенти с нужда от екстракция на зъб, на БФ терапия, в друг квадрант се установява некроза. Предвидяната екстракция е в квадрант без некроза. Останалите 23 (76,7%) са пациенти, нуждаещи се от екстракция на зъб в амбулаторни условия, без развитие на некроза до момента, подложени на терапия с БФ.

При пациентите от **втора група** ние изследвахме следните признаци:

1. Демографски характеристики:

- Събираната демографска информация включва данни за възрастта към момента на диагнозата и пола.
 - възраст - изследваните от нас пациенти разделихме на шест възрастови групи, както следва - I група (30-40год.); II група (41-50 год.); III група (51-60 год.); IV група (61-70 год.); V група (71-80 год.); VI група (81-90 год.)
 - пол - жени: мъже
- Основно заболяване - злокачествено заболяване или остеопороза

2. По отношение на приеманите бисфосфонати

- Вид на бисфосфоната/бисфосфонатите
 - Золедронова киселина
 - Алендронова киселина
 - Ибандронова киселина
 - Памидронова киселина
- Продължителност на БФ терапия (в месеци)
- Начин на администриране на БФ-перорално или интравенозно.

Разделихме групата на изследваните от нас 30 пациента спрямо изхода от проведената зъбна екстракция на две групи-пациенти, при които не се развива БАОНЧ и пациенти, при които се развива БАОНЧ след екстракцията. Изследвахме разпределението на двете групи пациенти по отношение на следните признаци: Възраст, пол, основна диагноза, вид на БФ, начин на въвеждане на БФ, продължителност на

въвеждане на БФ, локализация за зъба, предвидян за екстракция (челюст, участък), вид на прилагания антибиотик за антибиотичната профилактика, продължителност на антибиотичното лечение, наличие на БАОНЧ преди екстракцията в друг квадрант и изход от лечението.

5.1.1. Източници на информация

Основен източник на информация на индивидуално ниво за всеки конкретен случай е история на заболяването. Авторът е формирал собствена база данни, като информацията за всеки случай е събирана проспективно. Изготвена е анкетна форма и формуляр за събиране на информация в съответствие с целите на изследването (приложение 1). Всички пациенти са проследявани в амбулаторни и стационарни условия с контролни прегледи минимум на края на първи и шести месец от проведеното лечение.

Методики

Материалът за изследването е събиран проспективно през изминалите години. Събирана е подробна клинично-патологична информация за всички случаи с БАОНЧ, които са диагностицирани и лекувани от лечебния екип и докторанта.

Идеята и подборът на наблюдаваните параметри са дело на докторанта в тясно сътрудничество с научния ръководител. След като формулирахме целта на изследването изработихме включващи и изключващи критерии.

Критерии за включване в проучването

На пациентите от първа група

- Настоящо или предишно лечение с бисфосфонати.
- Възраст над 18 години
- Наличие на развила се некроза на челюстните кости, покриваща следните критерии - оголена кост или кост, която може да бъде сондирана през интра- или екстраорална фистула в лицево-челюстната област, която персистира повече от 8 седмици (199).
- Липса на данни за проведено лечение на челюстните кости.

Критерии за изключване от проучването:

На пациентите от първа група

- наличие на лезии, резултат от неопластичен процес в челюстните кости
- наличие на лезии, резултат от метастатичен процес в челюстните кости
- проведено лъчелечение на челюстните кости

Критерии за включване в проучването

На пациентите от втора група

- Прием на лекарствени средства от групата на бисфосфонатите за лечение на основно заболяване (остеопороза, карцином, мултиплен миелом)
- Възраст над 18 години
- Необходимост от хирургично лечение (екстракция) на един или повече зъби, неподлежащи на консервативно лечение
- Липса на оголена некротична кост и липса на клинични и рентгенографски данни за БАОНЧ в квадранта, в който ще се извърши екстракцията, по критериите на AAOMFS (198, 199)
- към тях спада подгрупа пациенти с необходимост от екстракция в квадрант, в който няма некроза, но се наблюдава некроза в друг квадрант във връзка с прием на БФ.

Критерии за изключване от проучването:

На пациентите от втора група

- анамнеза за предишно лъчелечение в областта на главата и шията
- наличие на оголена некротична кост и на клинични и рентгенографски данни или предишна анамнеза за наличие на БАОНЧ в квадранта, в който ще се извърши екстракцията.
- метастатична инфилтрация на челюстната кост

За всеки пациент, включен в проучването е попълнена анкетна карта, изготвена от докторанта, включваща подробна информация относно пол, възраст, основно заболяване, вид, начин на въвеждане и продължителност на прием на бисфосфонат, клинични симптоми, стадий на остеонекроза, локализация, проведена дентоалвеоларна хирургична интервенция, резултати от микробиологично, хистологично и рентгенографско изследване, проведено лечение и резултат от лечението.

5.2. Методи

Методика на изследването

Идейната обосновка на настоящата разработка е съобразена с етичните и деонтологичните изисквания на МУ – София. Изследването е клинично, неекспериментално.

5.2.1. Диагностични методи

5.2.1.1. Клинични методи

- Анамнеза - при първичния преглед се снемат се анамнестични данни на пациентите, включващи наличие/липса на болка, характер на болката, интензитет, локализация, време на проява на първите симптоми. Записва се възраст, пол на пациента. За пациентите от първа група е важно да се изясни дали е проведена дентоалвеоларна хирургична интервенция (екстракция на зъби, поставяне на дентален имплантат, пародонтална, периапикална хирургия) и ако е проведена, се уточнява кога е била извършена.
- Оглед, перкусия, палпация

При пациентите от втора група се сменя зъбен статус - наличие на кариозен дефект, подвижност, хиперемия, оток в областта на апекса, наличие на фистулен ход, болка при перкусия (хоризонтална и вертикална), болка при палпация в областта на кореновия връх

При пациентите от първа група се определя макроскопската характеристика на остеолитичното огнище - наличие на оголена некротична кост; локализация - засягане на максилата, мандибулата или и двете челюсти; граници, големина, наличие на супурация, подвижност на некротичните фрагменти спрямо околната кост, хиперемия и оточност на меките тъкани, в близост до огнището, състояние на вестибуларната мукоза в засегнатата

област. Изследва се долната челюст за наличие на патологична фрактура, оглежда се кожата на лицето за наличие на екстраорална фистула, хиперемия, оток на надлежащата кожа. Перкутират се съседните на огнището зъби, палпира се вестибуларно преходната гънка, за изясняване състоянието на периоста, изследва се наличие на уплътняване на тъканите в тази област или флукуация.

При засягане на горната челюст от БАОНЧ се палпират предната и латералната стени на максиларния синус за наличие на болка, правят се права и обратна носни проби, изследва се наличието на ексудат от ноздрите.

5.2.1.2. Образна диагностика - Рентгенографски методи - на всички пациенти е направено рентгенографско изследване (ортопантомография, интраорална ретроалвеоларна сегментна рентгенография по Dick, обзорна рентгенография на околоносните кухини, в проекция нос-брада). Изследваните признаци са остеолиза, остеосклероза, формиране на костен секвестър, граници и размери на остеолитичното огнище, засягане на съседни анатомични структури (максиларен синус, мандибуларен канал). За прецизиране на изследваните параметри, на част от пациентите е направена компютърна томография.

5.2.1.3. Стадиране - стадирането е направено съобразно препоръките на AAOMS (198, 199), както следва:

I. *Рискова група* - липса на некротична кост при пациенти, лекувани с перорални или интравенозни БФ.

II. *Стадий 0*- липса на оголена кост, но наличие на неспецифични клинични, рентгенографски или хистологични признаци на БАОНЧ като описаните:

1. Симптоми

- зъбна болка, която не може да бъде обяснена с одонтогенна причина.
- тъпа болка в челюстните кости, която може да ирадиира към областта на темпоромандибуларната става.
- болка в синуса, която може да бъде свързана с възпаление и задебеляване на стената на максиларния синус
- променена невросензорна функция

2. Клинични находки

- увеличаване на подвижността на зъбите, което не може да се обясни с хронично пародонтално заболяване
- периапикална или периодонтална фистула, която не е свързана с пулпна некроза, причинена от кариес, травма или възстановявания

3. Рентгенографски находки

- загуба на алвеоларна кост или резорбция която не се дължи на хронично пародонтално заболяване
- промени в трабекуларната структура - уплътняване на костта и липса на нова кост в екстракционните алвеоли.
- области на остеоосклероза обхващащи алвеоларната кост или заобикалящата базиларна кост
- уплътняване или засенчване на периодонталния лигамент (уплътняване на lamina dura, остеоосклероза и намалено периодонтално пространство)

Тези неспецифични находки, които характеризират стадий 0 на ОНЧ могат да се появят и при пациенти с история за заболяване в първи, втори или трети стадий на БАОНЧ, които са излекувани и нямат клинично доказателство за наличие на оголена кост.

III. *Стадий I* - наличие на оголена некротична кост или фистула при сондирането на която се достига до кост, без болка или други признаци на инфекция (асимптоматично протичане). При тези пациенти също могат да бъдат открити рентгенографските находки описани за стадий 0, които са локализирани в областта на алвеоларната кост.

IV. *Стадий II* - наличие на оголена некротична кост или фистула при сондирането на която се достига до кост, свързана с инфекция, съпътствана от болка и еритем в областта на оголената кост с или без дренаж на гноен ексудат (симптоматично протичане). При тези пациенти също могат да бъдат открити рентгенографските находки описани за 0 стадий, които са локализирани в областта на алвеоларната кост.

V. *Стадий III* - наличие на оголена некротична кост или фистула при сондирането на която се достига до кост, с болка или други признаци на инфекция и едно или повече от изброените:

- оголена некротична кост, обхващаща зона извън границите на алвеоларната кост (напр. максиларния синус, долния ръб или клона на мандибулата и зигоматичния комплекс на максилата),
- патологична фрактура,
- екстраорална фистула,
- оро-антрална или оро-назална комуникация или
- остеозида разпространяваща се до долната граница на мандибулата или до синусния под (199).

Определя се стадият на БАОНЧ при първия преглед и консултация на пациента и се записва в анкетната карта.

5.2.1.4. Хистологично изследване - на пациентите, на които е приложено хирургично лечение (хирургичен дебридмънт или секвестректомия) е проведено рутинно хистологично изследване- на траен хистологичен препарат, включващ меки тъкани, в контакт с остеолитичното огнище и костни фрагменти от оголената некротична кост. Препаратите са фиксирани в 10 % формалин, включени в парафиново блокче и оцветени по рутинна методика. Изследванията са извършени от хистопатологична лаборатория в УМБАЛ "Св. Анна" - София и ФДМ-София. Хистологичното изследване е необходимо за разграничаване в диференциално-диагностичен аспект на БАОНЧ от метастатичен процес в челюстните кости.

5.2.1.5. Микробиологично изследване -при 16 от пациентите от втора група с помощта на стерилен памучен тупфер е взет материал за микробиологично изследване от остеонекротичното огнище, от ексудат от фистулен ход или при формиране на абсцес-от инцизионната рана. Микроорганизмите са идентифицирани и е определена тяхната чувствителност към антимикробни агенти- антибиотици и е изготвена антибиограма. Микробиологичното изследване е извършено в микробиологична лаборатория в УМБАЛ "Св. Анна" - София и лаборатории "Кандиларов".

5.2.1.6. Анализ на налична болнична документация е направен при всички пациенти. Основен източник на информация за всеки конкретен случай е историята на заболяването (ИЗ) от хоспитализации по повод основното заболяване на пациента или предишни хоспитализации по повод БАОНЧ. Определени са основната диагноза на

пациента, свързана с необходимостта от бисфосфонатно лечение, видът на използвания бисфосфонат, начин на въвеждане в организма (перорално, интравенозно), продължителност на бисфосфонатното лечение. Пациентите, които не предоставят медицинска документация, касаеща основното заболяване, не са включвани в настоящото проучване.

5.2.1.7. Метод за формиране на база данни - изготвена е карта по изследваните признаци, която е лична разработка на дисертанта (прил.1). За всеки пациент в индивидуална карта е отразена информация, събрана от докторанта от анамнезата, клиничните и параклиничните изследвания. Тя включва име, пол, възраст, амбулаторен номер/номер на ИЗ, основна диагноза, вид на приемания БФ, начин на въвеждане в организма, продължителност на прием, стадий на БАОНЧ, локализация (горна, долна челюст или и двете), извършена дентоалвеоларна хирургична интервенция в тази зона, време на поява на първите оплаквания, спрямо момента на интервенцията, рискови фактори, резултат от хистологичното, микробиологичното, рентгенографското изследвания, приложено лечение и резултатите от него.

5.2.1.8. Фотодокументиране на интра- и екстраоралните изяви на БАОНЧ - използвано е при съпоставяне на статуса на пациента през различните периоди от време и за оценяване развитието на заболяването

5.2.2. Лечебни методи - в лечението на двете групи пациенти за прилагани хирургични, медикаментозни и хирургично-медикаментозни методи.

5.2.2.1. Хирургични методи

Всички пациенти са оперирани под локална анестезия.

5.2.2.1.1. При пациентите от **първа група** са проведени хирургични намеси, които могат да се обобщят в два хирургични подхода:

А. Хирургичен дебридмънт - отпрепарира се муко-периостално ламбо-хоризонталната инцизия е по алвеоларния гребен, като се разширява така, че да подминава двете страни на некротичната кост; ако има нужда се правят вертикални инцизии (една или две), в зависимост от това се отпрепарира ъгловидно или трапецовидно ламбо. Периостът остава винаги към отпрепарираното ламбо. Следва отстраняване на патологично променените тъкани (кюретаж). Оперативната рана се

зашива с помощта на единични прекъснати, П-образни, Х-образни шевове, така че ръбовете на ламбото се доближат максимално.

Б. *Секвестрехтомия* -хирургичният протокол на секвестрехтомията следва стъпките на описания хирургичен дебридмънт, като след извършване на кюретажа, при клинични и рентгенологични данни за наличие на демаркирани костни секвестри, се проверява оголената некротична кост за наличието на такива и тяхната подвижност. Ако са налични, се пристъпва към отделянето им от подлежащата кост с помощта на распатор. Острите костни ръбове се заглаждат с костни клещи тип "Луер" или с помощта на костна фреза. Оперативната рана се зашива, както е описано при хирургичния дебридмънт.

Използваните хирургични конци са 3-0, полиамидни, нерезорбируеми. Отстраняват се на 7-10 ден от хирургичната намеса.

5.2.2.1.2. При пациентите от **втора група** е спазен следният хирургичен протокол: 1. Жабурене с chlorhexidine 0.2% 30 mL в продължение на 60 s; 2. Местна анестезия с 4% Articain (Ubistesin, Septanest); 3. Луксация и екстракция на зъба, внимателно извършена с лост и екстракционни клещи; 4. Ако е необходимо, острите костни ръбове се заглаждат с костни клещи тип "Луер". Извършваните интервенции върху алвеоларната кост са щадящи. 5. Отстраняване на патологично променените тъкани от алвеолата, с помощта на кюрета; 6. Мобилизиране на съседните тъкани и максимално първично затваряне на екстракционната рана, с помощта на единични прекъснати шевове.

Избраният хирургичен протокол е съобразен с публикуваните през 2006г. и 2009г. препоръки на Американската дентална организация, касаещи хирургичните интервенции при пациенти на БФ терапия. Ако е необходима екстракция или хирургична интервенция върху костта, се прилага щадяща околните тъкани хирургична техника, като е препоръчително първичното затваряне на тъканите. Хирургичната намеса е последвана от жабурене с антисептични хлорхексидинови разтвори и антибиотична профилактика, по преценка на оралния хирург (198, 199).

Също така, в настоящото проучване извършихме хирургични екстракции на зъби следвайки протокола, публикуван от German Board of Oral and Maxillofacial Surgeons, според който екстракциите на зъби при пациенти, получаващи бифосфонати, трябва да се извършват (1) при продължително периоперативна антибиотична профилактика, (2)

по атравматичен начин и последвано от (3) заглаждане на острите костни ръбове, както и (4) максимално покриване на екстракционната рана с лигавица (90).

5.2.2.2. Медикаментозни методи

5.2.2.2.1. При пациентите от първа група е приложено медикаментозно лечение, което може да се раздели на следните групи:

❖ Антибиотично лечение

➤ интравенозен прием

- β-лактамни антибиотици: от групата на пеницилините- Медаксон (Medaxon) 1г, и цефалоспорици: Цефтрин (Ceftrin) 1г. Дневната доза е 2 грама, разделени в два приема, през 12 часа, за 3 дена;
- линкозамиди: Линкомицин (Lincomycin) 600 mg. Дневната доза е 1800 грама, разделени в три приема, през 8 часа, за 3 дена

➤ перорален прием

- от групата на пеницилините- Дуомокс 1000/ Duomox 1000 mg. Дневната доза е 2 грама, разделени в два приема, през 12 часа, за 14 дена;
- линкозамиди: Далацин С (Dalacin C) 300mg. Дневната доза е 1800 mg, разделени в три приема, през 8 часа, за 14 дена, Линкомицин (Lincomycin) 600 mg. Дневната доза е 1800 грама, разделени в три приема, през 8 часа, за 14 дена;
- флуорхинолони: Ципрофлоксацин 500mg. Дневната доза е 1000 mg, разделени в два приема, през 12 часа, за 14 дена;
- тетрациклини: Vibramycin 100 mg. Дневната доза е 100 mg за 14 дена

❖ **Антимикробни средства-** Флажил (Flagyl)-250 mg, дневна доза 750 mg, разделени в три приема, през 8 часа, за 3 дена

❖ **Антисептични разтвори** - жабурене с 2% хлорхексидинов разтвор (Елудрил, Корзодил) два пъти дневно-сутрин и вечер, след измиване на зъбите, с продължителност една минута (60 сек.).

Изборът на антибиотик е съобразен с препоръките на Американската дентална организация, която посочва следните антибиотици за перорална употреба при БАОНЧ:

- Амоксицилин, 500 мг, дневна доза 1500мг, разделена в три приема, през 8 часа, за 14 дена, в комбинация с Метронидазол, 250 мг, дневна доза 750 мг, разделена в три приема, през 8 часа, за 14 дена

При пациенти, с алергия към пеницилин се препоръчва употребата на

- Клиндамицин, 300 мг, дневна доза 900 мг, разделена в три приема, през 8 часа, за 14 дена

- Азитромицин, 250 мг, дневна доза 250 мг, за 10 дена (11).

При 15 пациента от първа група е приложено медикаментозно лечение, като при 10 от тях е прилаган антибиотик (Пеницилин-8, Клиндамицин-2), а при 5 от пациентите терапията е с хлорхексидинови препарати (Елудрил). При 29 пациенти е приложено комбинирано (хирургично и медикаментозно) лечение.

5.2.2.2.2. При всички пациенти от втора група е приложено хирургично и медикаментозно лечение.

Според препоръките на Американската дентална организация, хирургичната намеса е последвана от жабурене с антисептични хлорхексидинови разтвори и антибиотична профилактика, по преценка на оралния хирург (11). Антибиотична профилактика се препоръчва и от други автори (265, 207, 19, 246, 101). Антибиотичното лечение, което сме прилагали при пациентите от втора група, по отношение на вид на АБ и продължителност на АБ прием е съобразено с публикуваните до момента резултати и протоколи на поведение за екстракция на зъб при пациенти на БФ терапия (58).

При пациентите от втора група е назначена следната терапевтична схема:

Антибиотично лечение с лекарствени средства от групата на Пеницилините - прилаганите антибиотици са Дуомокс 1000/ Duomox 1000 и Аугментин 1000мг (Амоксицилин 825мг+клавуланова киселина 175 мг). Дневната доза е 2 грама (2000 мг), разделена на два приема, перорално, през 12 часа за 14-21 дена. При пациенти, с алергия към пеницилин сме прилагали Клиндамицин, 300 мг, дневна доза 900 мг, разделена в три приема, през 8 часа, за 14 дена.

Изборът на антибиотик е съобразен с препоръките на Американската дентална организация, която посочва следните антибиотици за перорална употреба при БАОНЧ:

- Амоксицилин, 500 мг, дневна доза 1500мг, разделена в три приема, през 8 часа, за 14 дена, в комбинация с Метронидазол, 250 мг, дневна доза 750 мг, разделена в три приема, през 8 часа, за 14 дена

При пациенти, с алергия към пеницилин се препоръчва употребата на

- Клиндамицин, 300 мг, дневна доза 900 мг, разделена в три приема, през 8 часа, за 14 дена

- Азитромицин, 250 мг, дневна доза 250 мг, за 10 дена (11).

Антисептични разтвори - жабурене с 2% хлорхексидинов разтвор (Елудрил, Корзодил) два пъти дневно-сутрин и вечер, след измиване на зъбите, с продължителност една минута (60 сек.).

5.2.3. Срокове за отчитане на резултатите

5.2.3.1. При пациентите от първа група резултатите се отчитат на 30 ден и на 6 месеца. Периодични контролни прегледи се извършваха с честота, определена от клиничната симптоматика и необходимостта от лечение.

5.2.3.2. При пациентите от втора група се отстраняват конците на 7-10 ден; резултатите се отчитат на 14 ден, 30 ден и 6 месеца след извършеното лечение (екстракция под антибиотична профилактика). При определяне на интервалите за контролен преглед сме взели под внимание оздравителния процес на екстракционната рана, а именно епителизиране на гингивата за срок от 14 дни, оздравителен процес на костната тъкан до 6-ия месец от екстракцията.

5.2.4. Методика за отчитане на резултатите от лечението

5.2.4.1. Метод за прецизиране на стадирането, базиран на критериите за стадиране на заболяването, публикувани от AAOMFS (10).

При пациентите от първа група резултатите се отчитаха както следва:

❖ прогресия - преминаване към по-напреднал стадий на БАОНЧ;

- Преминането от 0 в I стадий- поява на оголена некротична кост или фистула, при сондирането на която се достига до кост.
 - Преминането от I във II стадий - поява на болка или други признаци на възпаление (rubor, dolor, calor, tumor, functio laesa) в областта на оголената кост, с или без дренаж на гноен ексудат.
 - Преминането от II в III стадий - поява на едно или повече от изброените: патологична фрактура, оро-антрална или оро-назална комуникация, оро-кутанна фистула, ангажиране на максиларния синус или некроза, обхващаща зона извън границите на алвеоларната кост (напр. максиларния синус, долния ръб или клоната на мандибулата и зигоматичния комплекс на максилата)
- ❖ стационаране - пациентът е в един и същи стадий на БАОНЧ през различните интервали на документиране
 - ❖ клинично подобрене - преминаване към по-нисък стадий на БАОНЧ
 - Преминане от III във II стадий - елиминиране на следните признаци: патологична фрактура, оро-антрална или оро-назална комуникация, оро-кутанна фистула, ангажиране на максиларния синус или некроза, обхващаща зона извън границите на алвеоларната кост (напр. максиларния синус, долния ръб или клоната на мандибулата и зигоматичния комплекс на максилата)
 - Преминането от II в I стадий - елиминиране на болка и другите признаци на възпаление (rubor, dolor, calor, tumor, functio laesa) в областта на оголената кост, без наличие на гноен ексудат.
 - Преминането от I в 0 стадий- елиминиране на оголена некротична кост или фистула, при сондирането на която се достига до кост.
 - ❖ ремисия - напълно покриване на оголената кост с интактна орална мукоза, без клинични и параклинични признаци на възпаление.

5.2.4.2. При пациентите от втора група резултатите се отчитаха както следва:

- ❖ нормален оздравителен процес на екстракционната рана - липса на клинична симптоматика; лигавицата, покриваща екстракционната рана е интактна, не се различава по цвят и консистенция от околната здрава такава;
- ❖ прогресия на заболяването - преминаване към първа група - клинични и рентгенографски данни за развитие на БАОНЧ

5.2.5. Статистически методи

За статистически анализ на данните е използван **специализиран за статистически анализи пакет STATISTICA**. За ниво на значимост бе избрано $p=0.05$. Това е вероятността за допускане на грешка от първи род, а именно да бъде отхвърлена нулевата хипотеза, когато тя е вярна. При получаване на стойности $p<0.05$ се отхвърля хипотезата за равенство и се потвърждава хипотезата, че разликата между средните е статистически значима.

Изхождайки от основната цел и задачи на проучването, както и от обема и вида на данните, бяха приложени следните статистически методи:

1. *Дескриптивен /описателен/ анализ*

Той дава количествено описание на основните свойства и характеристики на изследваната популация. В табличен вид е представено честотното разпределение на разглежданите признаци, разбити по групи на изследване, средните стойности +/- стандартните отклонения и 95%-тов доверителен интервал за средната стойност. За графичен анализ за нагледно представяне на резултатите е използван Microsoft Excel 2007. Количествените променливи са представени чрез обобщаващите статистически характеристики - средна аритметична (Mean) и стандартно отклонение (SD). Категорийните променливи са представени чрез *абсолютни честоти (n)* и *относителни честоти (%)*. За обработка на данните от проучването е използван специализирания статистически пакет SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) версия 20.0

2. *Точен тест на Фишер (Fisher's exact test)* – при изследване на връзката между описателни (категорийни) данни с две или повече категории.
3. *Непараметричен тест на Ман-Уитни (Mann-Whitney test)* при сравняване на две независими групи – използва се при рангови данни или когато формата на честотното разпределение е различна от формата на нормалното разпределение.

Приетото прагово ниво на значимост е $\alpha=0,05$. Статистическа значимост се приема, когато р стойността е по-малка от α ($p<0.05$).

4. *Статистически метод: Едномерна логистична регресия за моделиране на зависимостта на качествена двуизходна променлива /например има БАОНЧ-1м., няма БАОНЧ-1м/ от количествени и качествени предиктори (фактори) с цел откриване на прогностични фактори чрез получените модели.*

Зависимата променлива БАОНЧ-1м е кодирана със стойности 0-застой и 2-прогресия.

Вероятността се пресмята чрез формулата

$y = \exp(-0,892 + (0,0318) * x) / (1 + \exp(-0,892 + (0,0318) * x))$, където променливата „x” се замества със стойността на продължителността.

Методът дава и класификация на фалшиво-положителни и фалшиво-отрицателните случаи и процентът на коректно предсказаните с логистичният модел случаи.

TP (True Positives)-вярно класифицирани положителни наблюдения с модела /Истинно положителни/.

TN (True Negatives)-вярно класифицирани отрицателни наблюдения /Истинно отрицателни/.

FN (False Negatives)-положителни наблюдения класифицирани като отрицателни. Това е т.нар. „лъжлив пропуск”-когато интересуващото ни събитие погрешно не се открива /лъже отрицателни наблюдения/.

FP (False Positives)- отрицателни наблюдения /без ПМ/ класифицирани като положителни /с ПМ/. Това е лъжливо откритие, тъй като при отсъствие на събитието се произнася грешно решение за неговото присъствие /лъже положителни наблюдения/.

5. *ANOVA analysis*

Приложен е с цел да се установи наличие или отсъствие на влияние на два и повече фактора върху средните стойности на изследваните признаци (съществува ли зависимост между тях), без да се измерва теснотата или силата на зависимостта, както и нейната посока. Търсено е влияние на стадий, по отношение на продължителност при първа група.

За целта се проверява статистическа нулева хипотеза за равенство на средните стойности на продължителност, измерени при пациенти от дадената група съответно при трите кодове на стадий (1, 2, 3).

Чрез тази проверка се дава възможност да се прецени статистически значимо ли е влиянието върху средните стойности на продължителността.

Статистически хипотези при едномерен дисперсионен анализ с три нива на иницираща фактор стадий:

Нулева и алтернативна хипотези

Нулева хипотеза: $H_0: \mu_1 = \mu_2 = \mu_3$

т.е. средните стойности на променливата Продъж. са еднакви за фактора стадий при различните му стойности 1,2,3.

Алтернативна хипотеза: H_1 {средните стойности на продължителността при трите стадия не са равни}

Проверката се прави с ниво на значимост $p=0,05$.

За целта се пресмятат сумите: SST – Total sum squares; SSE – Error sum of squares; SSC – Squared Sum of Columns:

SST – Total sum - от всички 44 данни разликите на квадрат между данните и средната им

стойност:
$$SST = \sum_{j=1}^{44} (x_j - \bar{x})^2$$
; SST-Total sum of columns т.е. стадий – за всяка група стадий разликите на квадрат междуданните и средната им стойност:

$$SSC = \sum_{j=1}^{44} \sum_{k=1}^3 (x_{jk} - \bar{x}_{..})^2$$
 и SST-Total sum of errors=SST-SSC.

Тества се статистиката използвайки тези суми и се получава табл.1 Ако полученото р-ниво е по-малко от 0.05 се отхвърля нулевата хипотеза.

6. Метод Тестване на статистическа хипотеза за разлика на две пропорции /на две относителни честоти/

Използва се при изследване на ефекта от проведеното лечение - консервативно и консервативно хирургично.

Издига се нулева хипотеза:

Няма статистически значима разлика между относителните честоти на показателя А в групата лекувана по начин В, срещу алтернативната хипотеза:

Има статистически значима разлика.

Проверка при ниво на значимост $\alpha=0,05$.

Тестват се със статистиката

$$z = \frac{\frac{x_1}{n_1} - \frac{x_2}{n_2}}{\sqrt{\hat{p}(1 - \hat{p})\left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}\right)}}, \quad \hat{p} = \frac{x_1 + x_2}{n_1 + n_2}$$

А-регресия, стационариране, прогресия, ремисия

В-секвестрекция, Дебридмънт, Медикаментозно

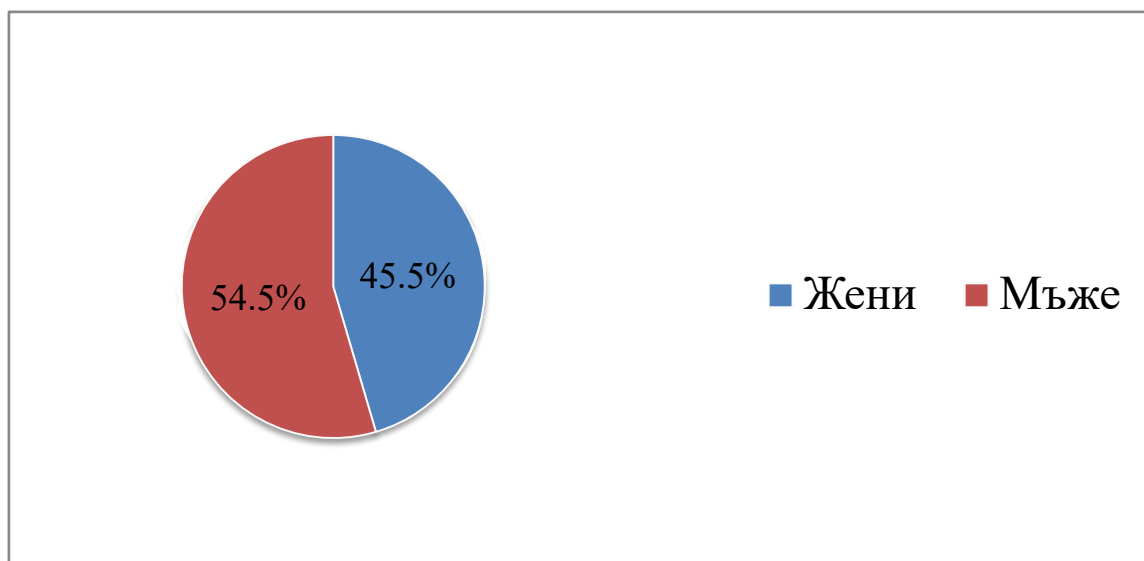
6. РЕЗУЛТАТИ

I. Резултати по първа задача - Да се изследват демографски и клинични характеристики на група пациенти с бисфосфонат-асоцирана остеонекроза на челюстта-възраст, пол, основно заболяване, локализация на некрозите.

Резултатите, получени при направения от нас анализ на клиничния материал, са представени в графичен и табличен вид и са допълнени с разяснителен текст.

1. Резултати от данните според пола на болните

По отношение разпределението на пациентите по признак пол установихме, че 20 (45,5%) от изследваните от нас пациенти са жени и 24 (54,5%) са мъже, като разликата между половете не е статистически значима ($p>0.05$). Половото разпределение мъже:жени е 1,1:0,9



Фиг. 2. Разпределение на на пациентите от първа група по пол.

2. Резултати от данните според възрастта на болните

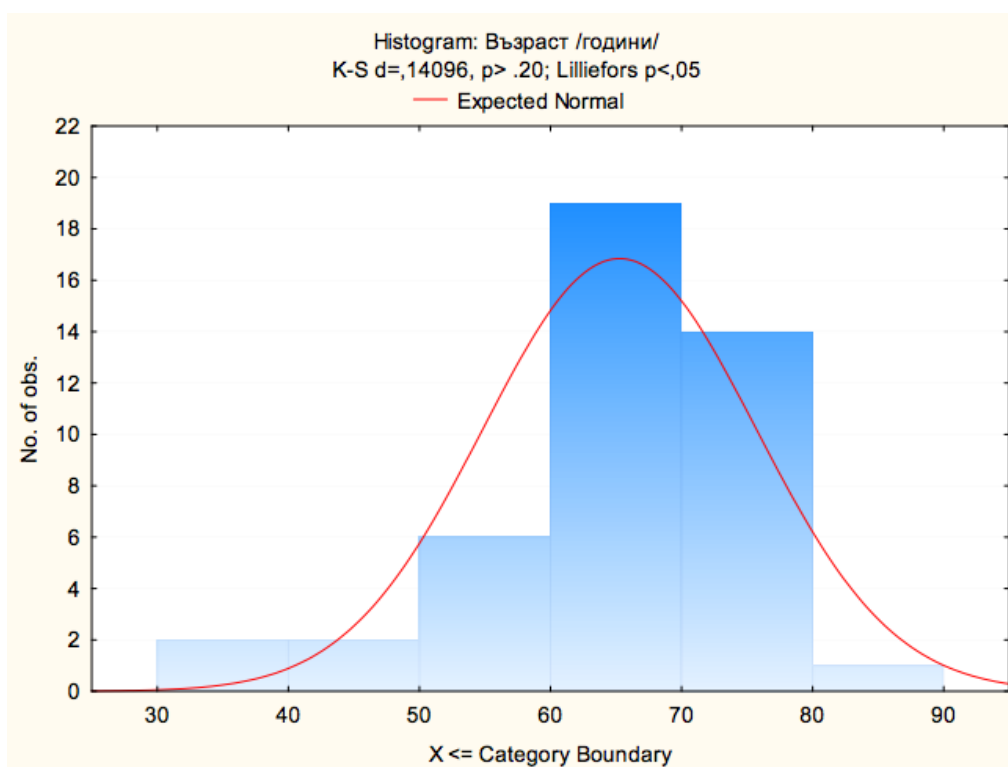
Пациентите са разделени на шест възрастови групи, представени в таблица 8.

Възрастова група	Брой пациенти	Процент
30-40 год.	2	4,545

41-50 год.	2	4,545
51-60 год.	6	13,636
61-70 год.	19	43,182
71-80 год.	14	31,818
81-90 год.	1	2,273

Табл. 8. Честотно разпределение на пациентите от първа група във възрастови групи.

От таблица 8 се вижда, че БАОНЧ се среща най-често във възрастта между 60-70 години. В тази възрастова група са 19 (43,2%) пациенти. Високо представена е и възрастта между 70-80 годишните пациенти (31,8%). По-ниско е процентното разпределение при възрастова група 50-60 години (13,6%). Наблюдаваме по 2 случая (4,6%) на БАОНЧ в групите 30-40 и 40-50 години. Само 1 пациент (2,3%) от изследваните е на възраст 80-90 години. В проучвания материал не установихме случай на възраст под 30 години и над 91 години.



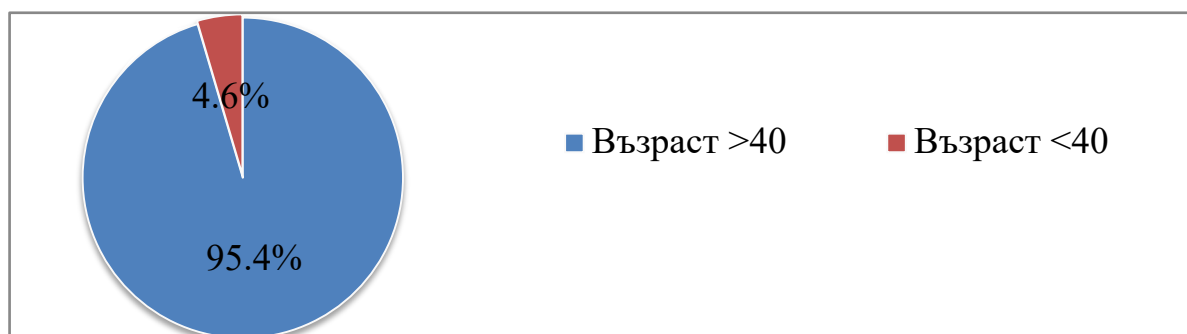
Фиг. 3. Хистограма на честотното разпределение на на пациентите от първа група спрямо променливата възраст.

По отношение на факторът възраст на пациентите с БАОНЧ установихме минимална възраст 36 години, максимална - 88 години, средна стойност 62 години, при стандартна девиация 10,42.

	Средна възраст	Минимална възраст	Максимална възраст	Стандартна девиация
Възраст /години/	65,273	36	88	10,422

Табл. 9. Честотно разпределение на пациентите от първа група спрямо вариабилната Възраст.

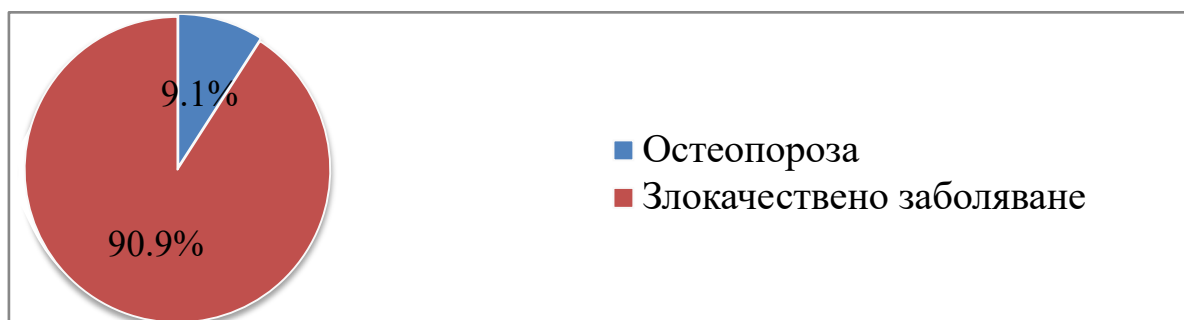
Установихме още, че пациентите с БАОНЧ на възраст под 40 години са 2 случая - 4,6% от всички случаи. При пациентите над 40 години се установиха 42 (95,4%) случая. Процентното разпределение на пациентите с БАОНЧ на възраст под 40 год. и тези над 40 год. е представено на диаграма 2.



Фиг. 4. Разпределение на пациентите от първа група по възраст >40 и <40 години.

3. Резултати от данните според основната диагноза на болните

Настоящото изследване показва, че при значително по-висок дял - 40 (90,9%) от пациентите има основна диагноза злокачествено заболяване. При 4 пациента (9,1%) приемът на БФ е индициран от основно заболяване остеопороза.

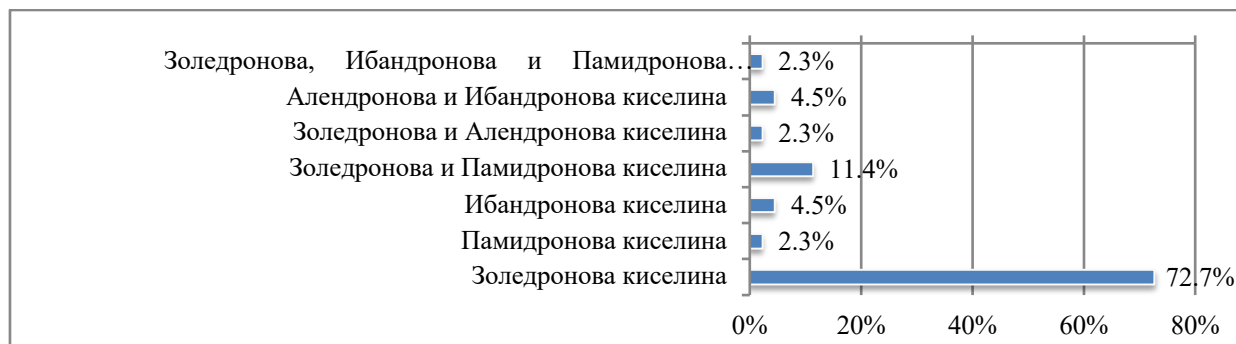


Фиг. 5. Разпределение на пациентите от първа група според основната диагноза.

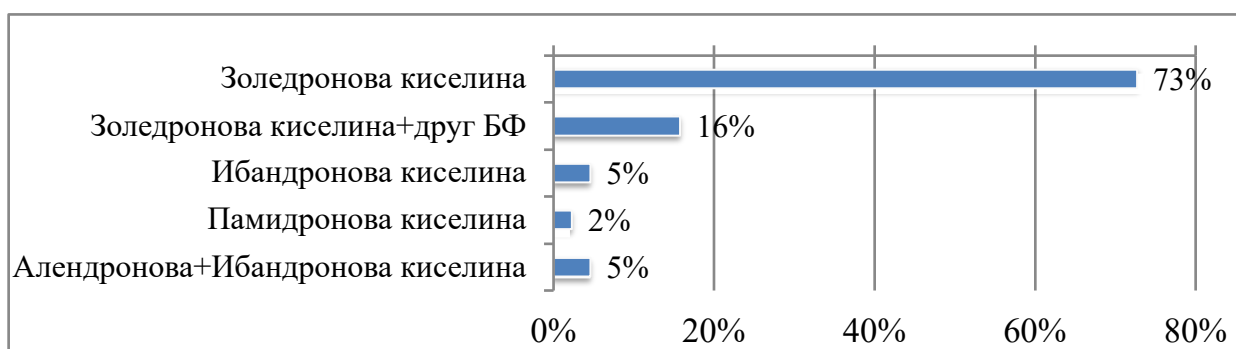
4. Резултати от данните според вида на въвеждания БФ

При изследване на пациентите според вида на въвеждания БФ се установи, че с най-висока честота въвежданият БФ е Золедронова киселина - при 32 (72,7%) от пациентите. Второ място заемат Золедронова и Памидронова киселина при 5 (11,4%) пациента. В еднакъв процент на следващо място са Алендронова и Ибандронова киселина при 2 (4,5%) и Ибандронова киселина при 2 (4,5%) от изследваните пациенти. На последно място по разпределение са Памидронова киселина при 1 пациент (2,3%), Золедронова и Алендронова киселина при 1 (2,3%) и Золедронова, Ибандронова и Памидронова киселина също при 1 пациент (2,3%).

Установи се още, че в най- голям процент от случаите е приемът на Золедронова киселина - при 32 (72,7%), следван от Золедронова киселина и друг БФ - при 16% (7 от пациентите). В значително по-малък процент от случаите с равен брой пациентите приемат Ибандронова киселина (4,5%, 2 пациента) и Алендронова и Ибандронова киселина (4,5%, 2 пациента) и Памидронова киселина при 1 пациент (2,3%).

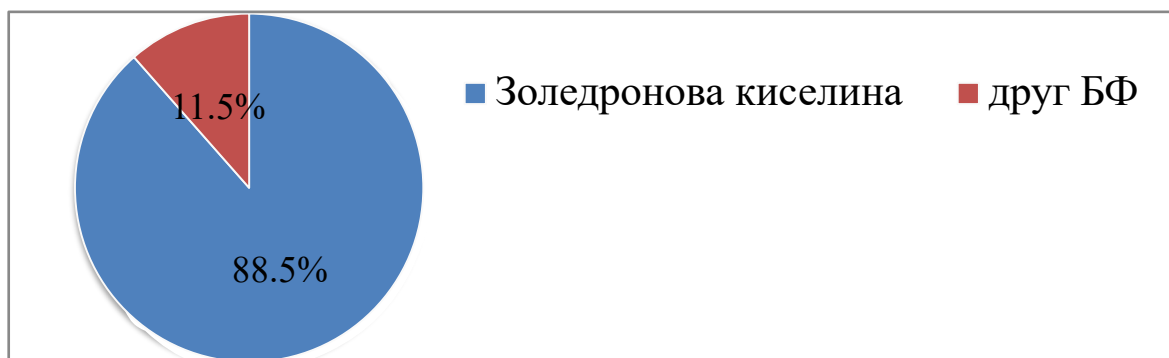


Фиг. 6. Разпределение на пациентите от първа група според вида на въвеждания БФ.



Фиг. 7. Разпределение на пациентите от първа група според вида на въвеждания БФ.

Установи се още, че в значително по-голям процент- 88,5% от случаите въвежданият БФ е Золедронова киселина (самостоятелно или в комбинация с друг лекарствен препарат от групата на БФ), в сравнение с 11,5% сумарно за всички останали БФ.

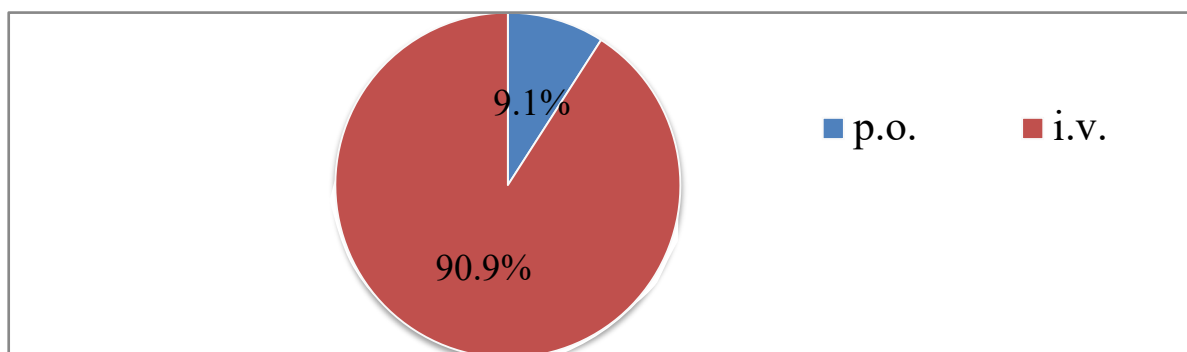


Фиг. 8. Разпределение на пациентите от първа група според вида на въвеждания БФ.

5. Резултати от данните според начин на въвеждане на БФ

Според начина на въвеждане на БФ в организма, установихме следното разпределение-в значително по-голям процент от случаите БФ е въвеждан интравенозно

при 40 болни (90,1%), в сравнение с 4 от пациентите (9,1%), при които БФ е въвеждан перорално.



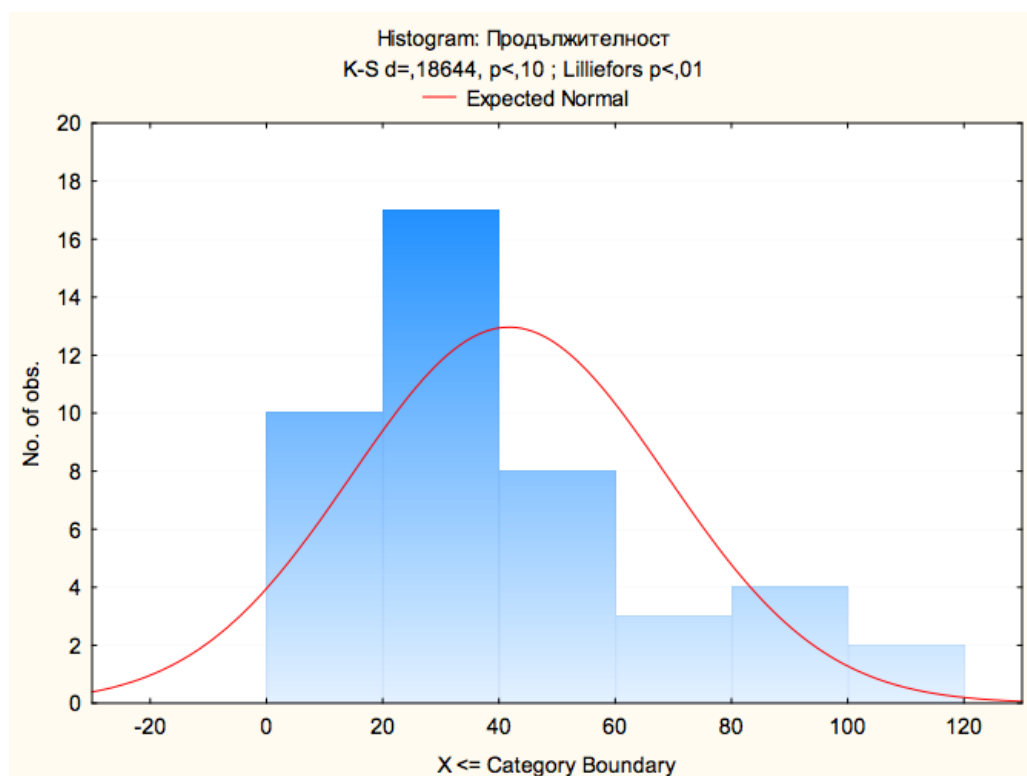
Фиг. 9. Разпределение на пациентите от първа група според начин на въвеждане на БФ.

6. Резултати от данните според продължителността на прием на БФ

Нашето изследване показва максимална стойност на продължителността на прием на БФ 108 (в месеци), минимална - 8 месеца, средна стойност-41,75 месеца, със стандартна девиация 27,1 месеца. Разпределението е показано в таблицата и диаграмата по-долу:

	Средна стойност	Минимална	Максимална	Стандартна девиация
Продължителност	41,75	8	108	27,08

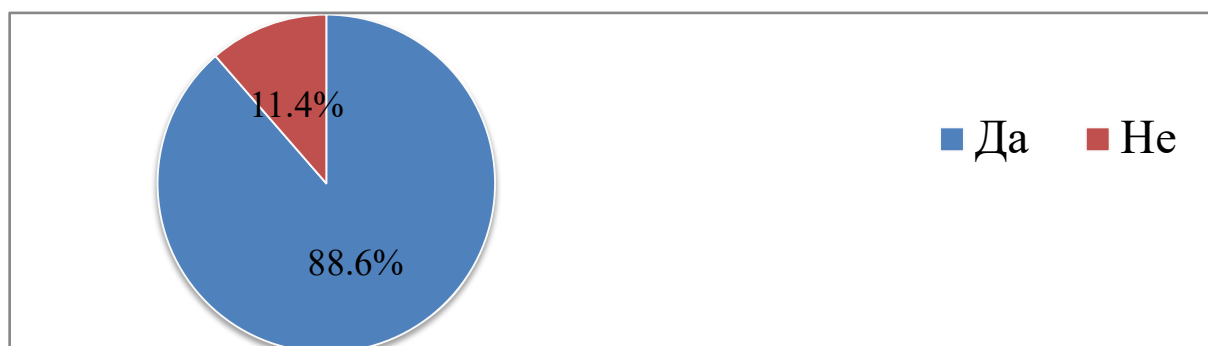
Табл. 10. Разпределение на случаите според продължителността на прием на БФ при пациентите от първа група.



Фиг. 10. Разпределение на пациентите от първа група според продължителността на прием на БФ.

7. Резултати от данните според наличието на предшестваща хирургична интервенция или механична травма

Изследването на клиничния материал показва, че при значително по-висок процент от случаите- 39 (88,6%) от пациентите преди появата на БАОНЧ е проведена дентоалвеоларна хирургична интервенция (екстракция на зъб или поставяне на дентален имплантат), в сравнение с 5 (11,4%) от пациентите, при които е налице механична травма от сменяема протеза.



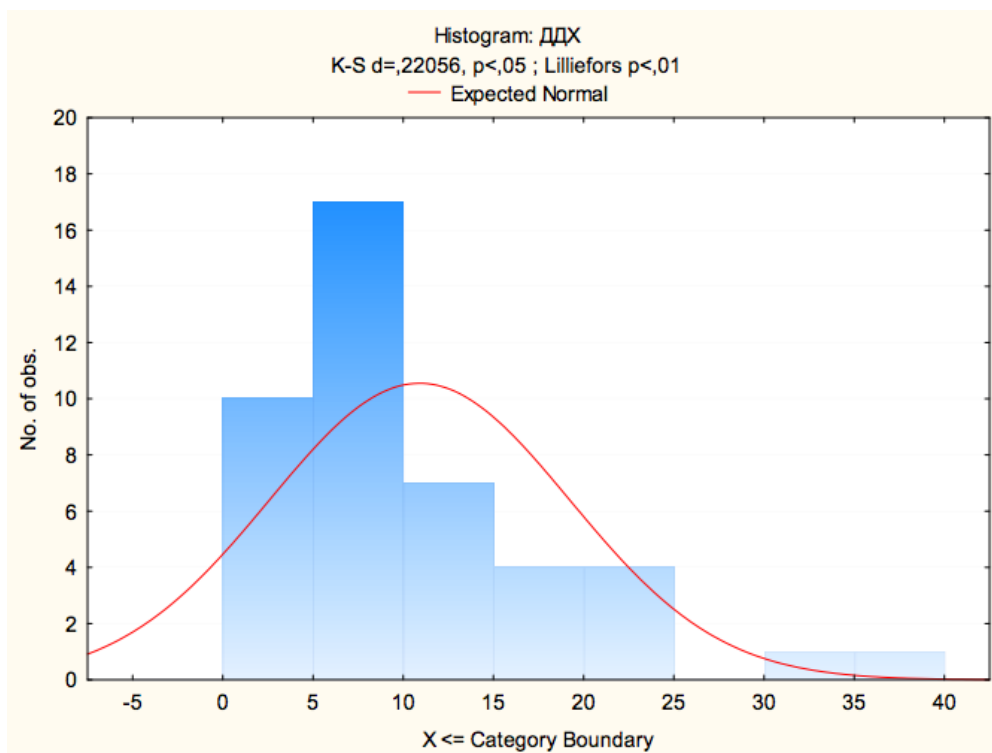
Фиг. 11. Разпределение на на пациентите от първа група според според наличието на предшестваща хирургична интервенция или механична травма.

8. Резултати от данните според фактора Давност на дентоалвеоларната хирургична интервенция

Анализирайки данните според фактора давност на дентоалвеоларната хирургична интервенция (времето, от провеждането на хирургичната намеса до клиничната изява на БАОНЧ), установихме минимална стойност-2 месеца, максимална - 36 месеца, средна стойност-8 месеца, при стандартна девиация от 8,319.

	Средна	Минимална	Максимална	Стандартна девиация
ДХИ	8	2	36	8,32

Табл. 11. Разпределение на пациентите от първа група според фактора давност на дентоалвеоларната хирургична интервенция.

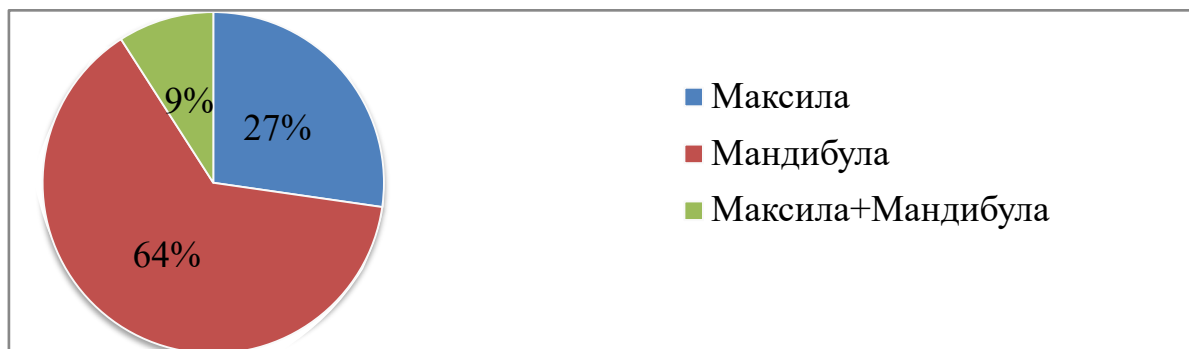


Фиг. 12. Разпределение на на пациентите от първа група според фактора давност на дентоалвеоларната хирургична интервенция.

II. Резултати по втора задача -Да се изследват клиничните изяви на БАОНЧ в устната кухина-локализация на БАОНЧ, клинични симптоми, стадий на БАОНЧ, рентгенографски промени в челюстните кости на изследваните пациенти

1. Резултати от данните според локализацията на БАОНЧ (в зависимост от това коя от челюстните кости е засегната-мандибула, максила или и двете).

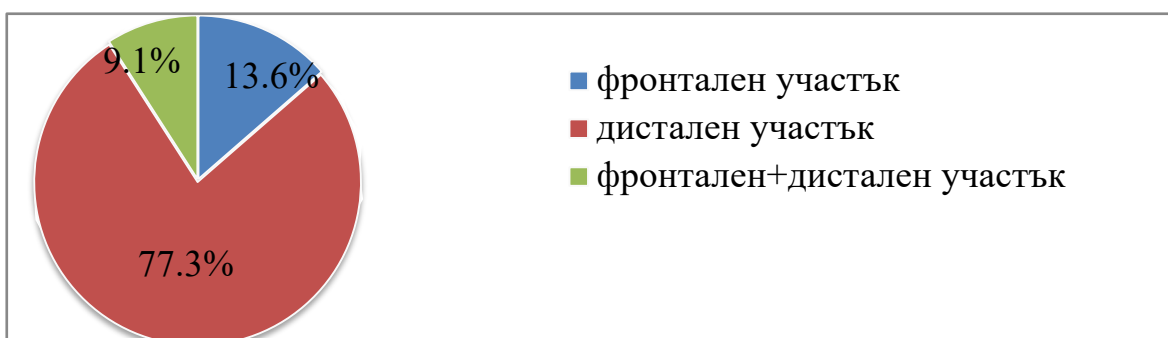
Проведеното изследване по отношение на локализацията на БАОНЧ показва, че в най-голям процент - при 28 пациента (63,6%) е засегната долната челюст, следван от 12 пациента (27,3%) с ангажиране на горната челюст, а в най-ниска степен-при 4 от пациентите (9,1%) заболяването засяга горната и долната челюсти.



Фиг. 13. Разпределение на пациентите от първа група според локализацията на БАОНЧ в зависимост от това коя от челюстните кости е засегната.

2. Резултати от данните според локализацията на БАОНЧ (в зависимост от това, кой участък от челюстните кости е засегнат-фронтален, дистален или и двата).

Най-честата локализация в изследваната група е дисталният участък - при 34 (77,3%) пациента. Следва фронталният участък при 6 (13,6%) от пациентите, а най-нисък процент се наблюдава при 4 от пациентите (9,1%), при които са засегнати едновременно фронталният и дисталният участъци на челюстните кости.



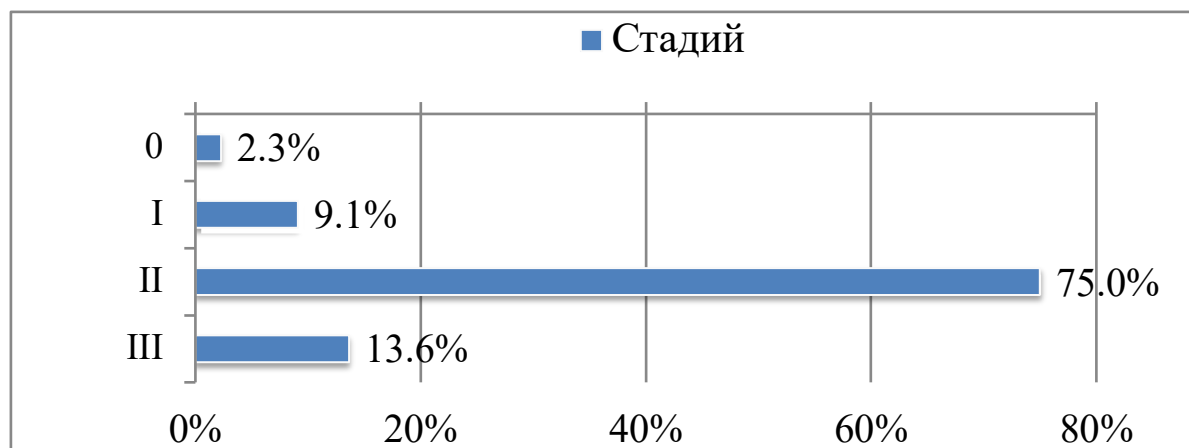
Фиг. 14. Разпределение на пациентите от първа група според локализацията на БАОНЧ в зависимост от това кой участък от челюстните кости е засегнат.

3. Резултати от данните според клиничните симптоми, които се наблюдават

При изследване на клиничните симптоми, които се срещат при изследваните от нас пациенти се установи, че при всички 44 пациента (100%) се откриват неспецифични симптоми и клинични находки. Оголена некротична кост се наблюдава при 43 (97,7% от пациентите), висок е и процентът на пациентите с болка - 39 от пациентите (88,6%) и наличие на гноен ексудат (също толкова), непосредствено следвани от 38 от пациентите (86,4%), при които се установява еритем на околните тъкани. Значително по-нисък (9,1%) е процентът на пациентите с екстраорална фистула (4 от болните), нисък е и процентът на пациентите с ороантрална комуникация (4,6% - 2 от пациентите) и на последно място по честота се нарежда остеолиза извън долната граница на мандибулата, която се наблюдава само при един пациент (2,3%).

4. Резултати от данните според стадия на БАОНЧ, в момента, в който пациентите са диагностицирани

При изследване на пациентите по отношение на стадия в който се намират към момента на диагностицирането се установи, че в проследената група най-висока е честотата на пациентите във II стадий - 33 (75%). На второ място се нареждат пациентите в III стадий - 6 (13,6%), следвани от тези в I стадий - 4 от пациентите (9,1%). Само един от изследваните пациенти (2,3%) е диагностициран в 0 стадий.



Фиг. 15. Разпределение на пациентите от първа група според стадия на БАОНЧ, в момента, в който пациентите са диагностицирани.



Снимка 1. Пациент П.Г. на 72г. с основна диагноза карцином на простата с костни метастази, на терапия със Зомета в първи стадий на БАОНЧ



Снимка 2. Пациентка Я. Л. на 59г. с основна диагноза карцином на белия дроб с костни метастази, на терапия със Зомета във втори стадий на развитие на БАОНЧ



Снимка 3 и 4. Пациент Ж.Д. на 71г. с основна диагноза карцином на простата с костни метастази, на терапия със Зомета в трети стадий на БАОНЧ с екстраорална кожна фистула

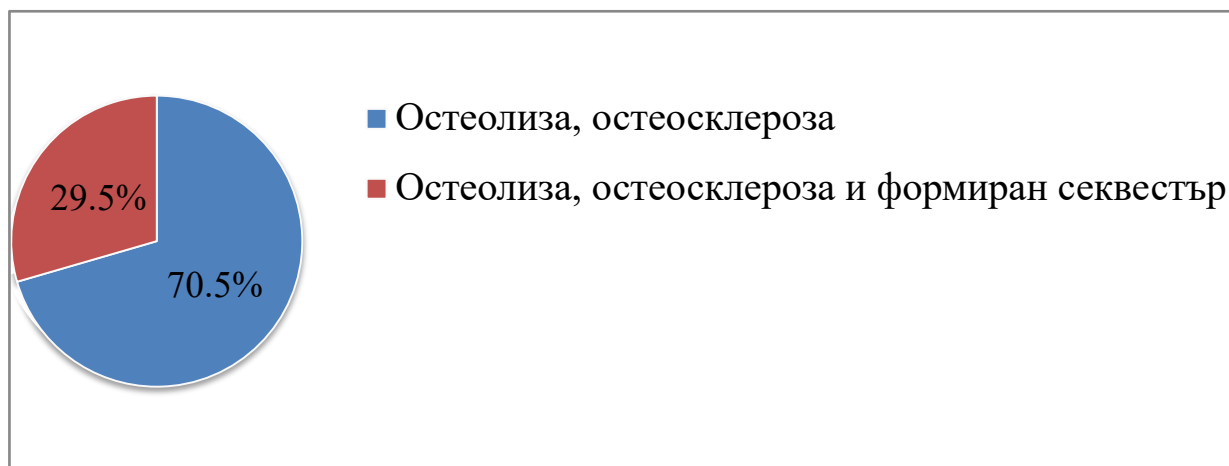




Снимка 4 и 5. Пациентка Ц. В. на 68г. с основна диагноза карцином на гърда с костни метастази, на терапия със Зомета в трети стадий на развитие на БАОНЧ, видима е и екстраоралната кожна фистула

5. Резултати от данните според рентгенографската находка.

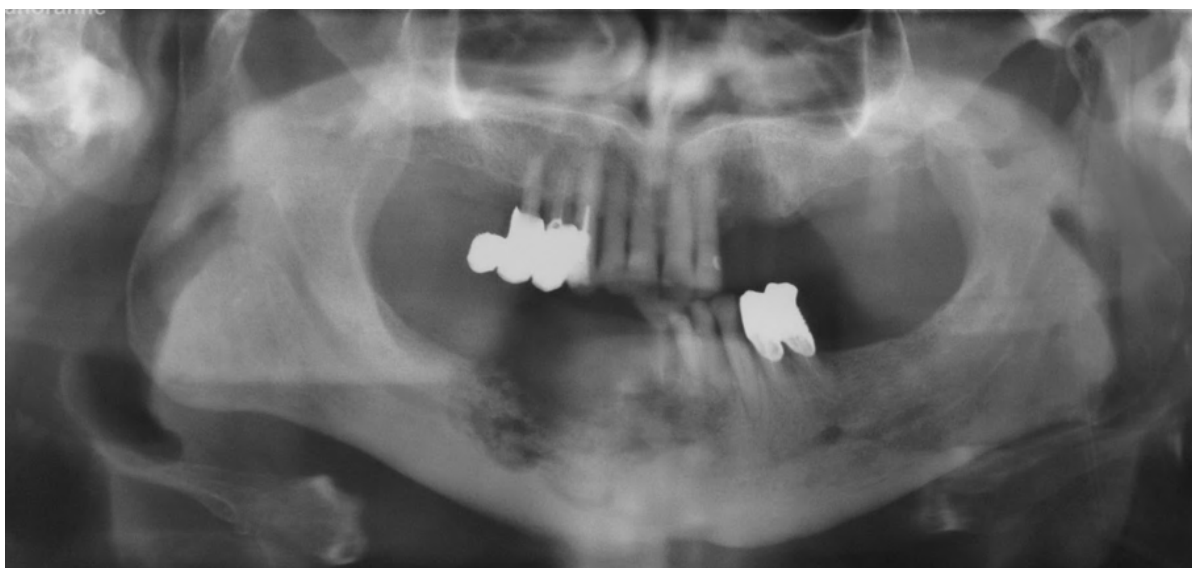
При анализа на данните се установи, че преобладава значително процентът на пациентите при които има наличие на остеолиза и остеосклероза - 31 (70.5%) от пациентите, спрямо тези при които се установява наличие на остеолиза, остеосклероза и формиран секвестър - 13 пациента (29,5%).



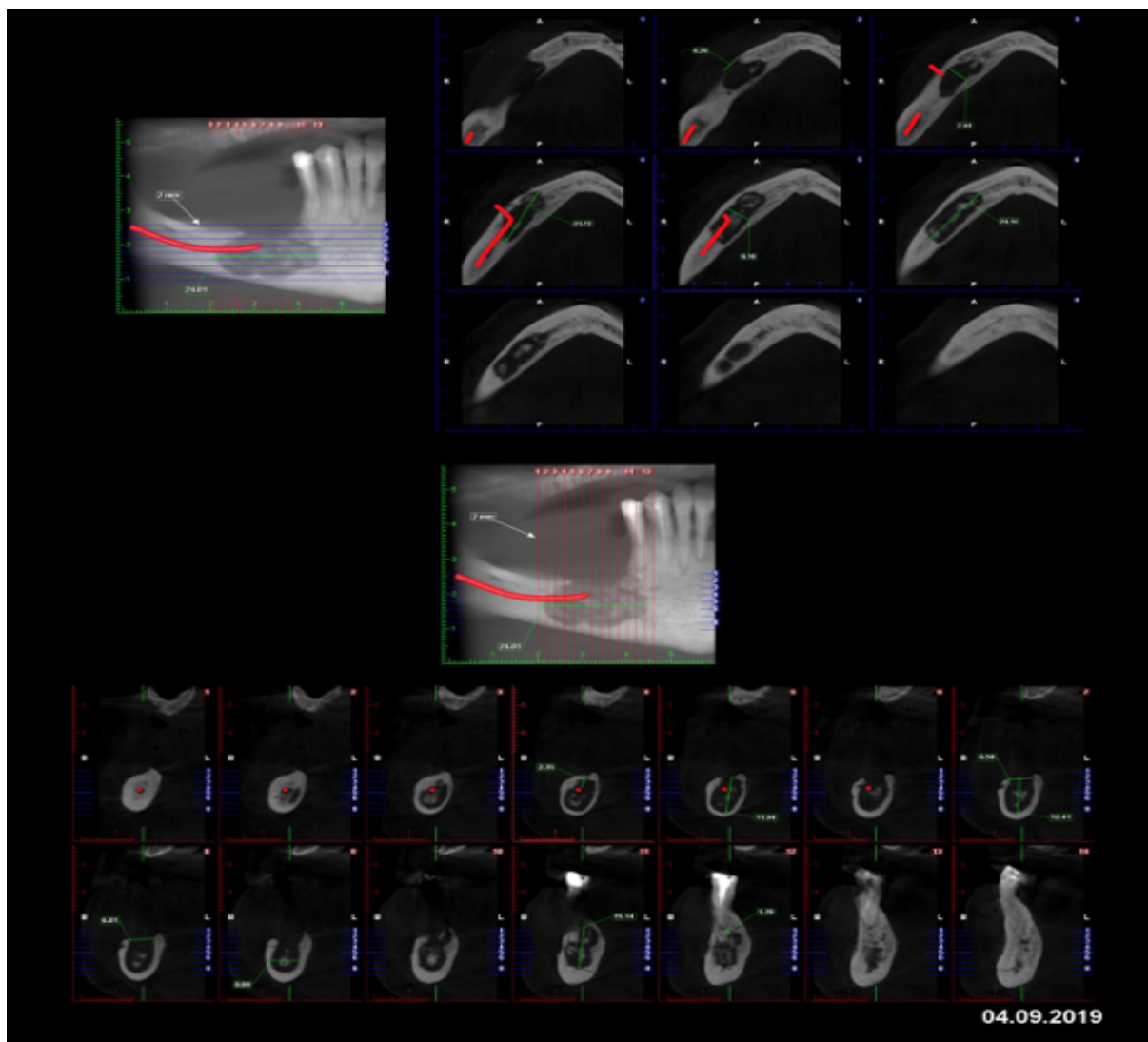
Фиг. 16. Разпределение на пациентите от първа група според рентгенографската находка.



Снимка 6. Пациентка Н.И. на 36г, основна диагноза карцином на гърда с костни метастази, на терапия със Зомета, рентгенографска находка остеолита и остеосклероза



Снимка 7. Пациент Ж.Д. на 71г. с основна диагноза карцином на простата с костни метастази, на терапия със Зомета в трети стадий на БАОНЧ с рентгенографска находка остеолита и остеосклероза и формиран костен секвестър.

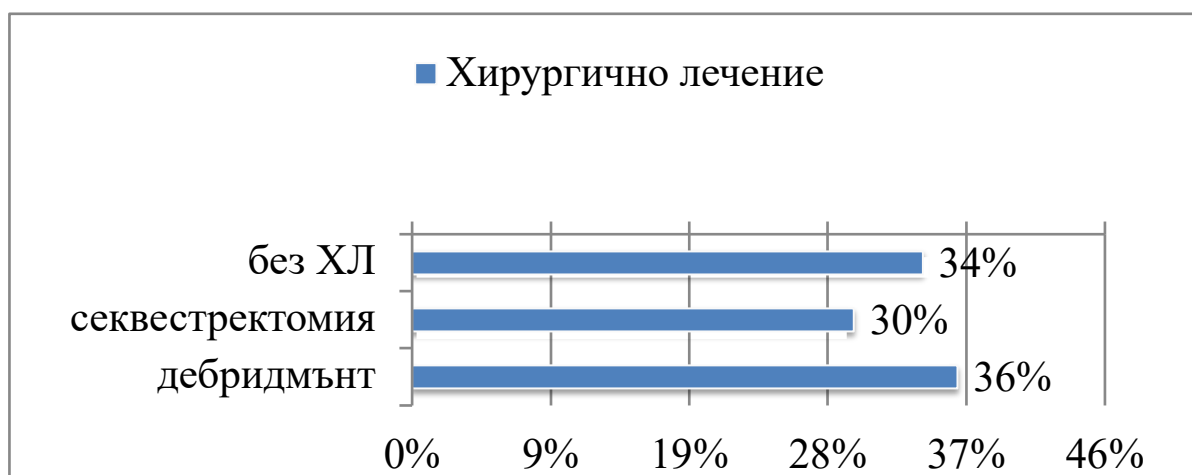


Снимка 8. Пациентка Ц. В. на 68г. с основна диагноза карцином на гърда с костни метастази, на терапия със Зомета в трети стадий на развитие на БАОНЧ, с рентгенографска находка остеолiza и остеосклероза и формирани костни секвестри.

III. По трета задача. Да се изследва ефектът от проведеното консервативно лечение (антибиотично и почистване на некротичните тъкани-дебридан)

1. Резултати от данните според проведеното хирургично лечение

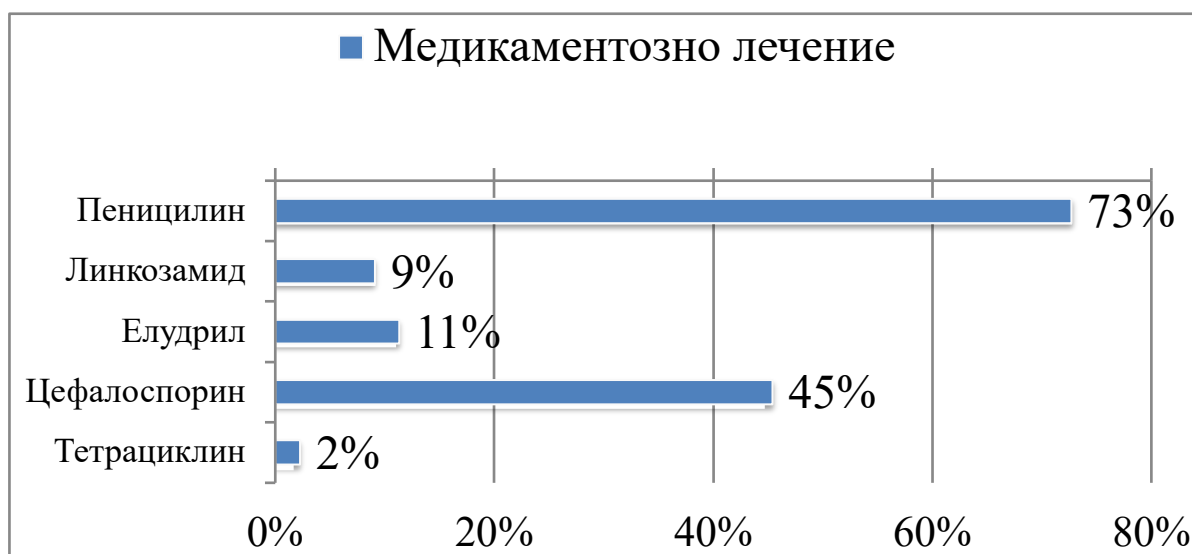
При изследване на разпределението на пациентите по отношение на проведеното хирургично лечение установихме, че процентното разпределение в трите групи е близко-при 15 (34,1%) от пациентите не е проведено хирургично лечение, при 13 (29,5%) от пациентите е приложена секвестректомия и при 16 пациента (36,4%) е извършен хирургичен дебридант.



Фиг. 17. Разпределение на пациентите от първа група според проведеното хирургично лечение.

2. Резултати от данните според проведеното медикаментозно лечение

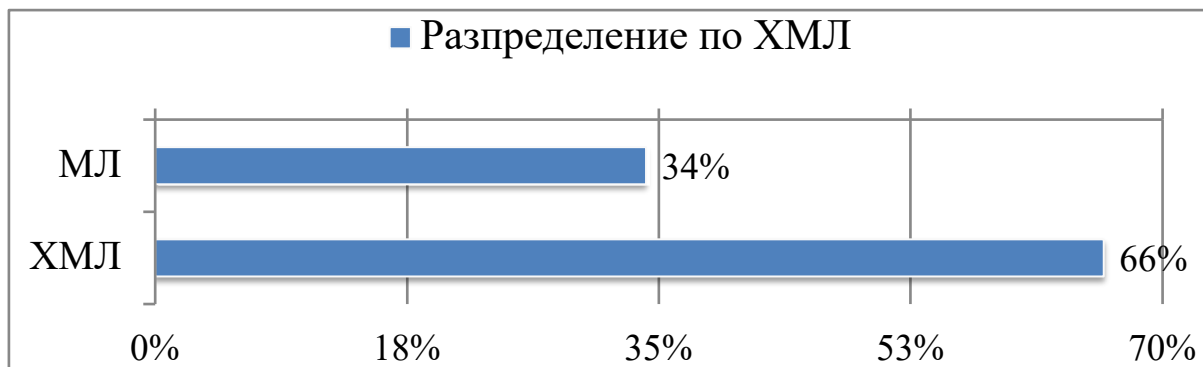
Според проведеното медикаментозно лечение пациентите се разпределят по следния начин: най-често е прилаган антибиотик от групата на Пеницилините - при 32 пациента (72,7%), следван от 0,2% хлорхексидинов разтвор при 5 от пациентите (11,4%), на трето място близки са резултатите за прием на Линкозамид - при 4 пациента (9,1%), следвано от 2 от пациентите (4,5%) - антибиотик от групата на Цефалоспорините и само при 1 пациент (2,3%) е прилаган Тетрациклин.



Фиг. 18. Разпределение на пациентите от първа група според проведеното медикаментозно лечение.

3. Резултати от данните според проведеното хирургично и медикаментозно лечение.

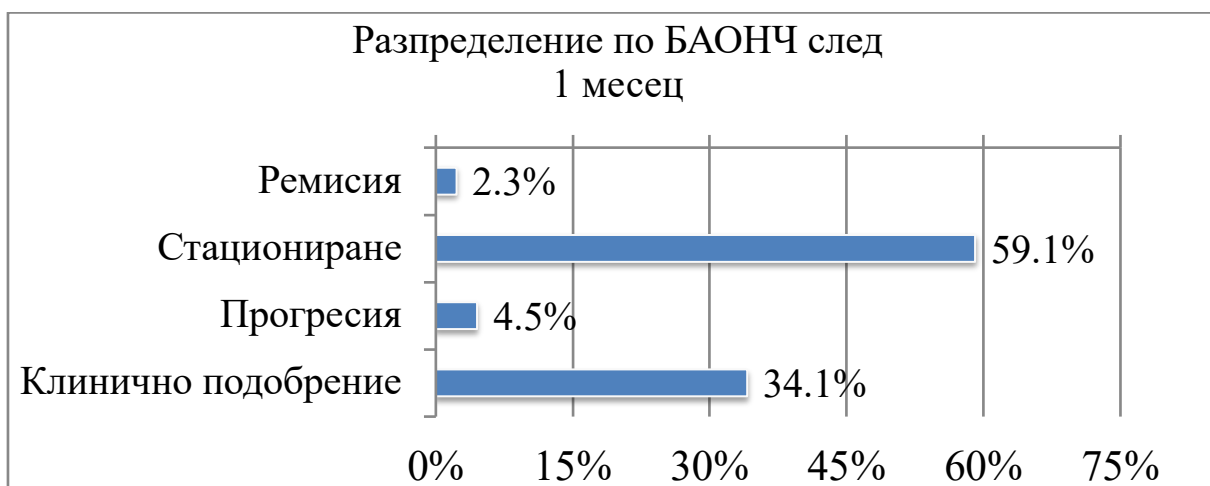
Нашето изследване показва, че от изследваните от нас пациенти по-висок процент 29 (65,9%) са лекувани хирургично и медикаментозно, в сравнение с 15 (34,1%), при които е приложено само медикаментозно лечение.



Фиг. 19. Разпределение на пациентите от първа група според проведеното хирургично и медикаментозно лечение.

4. Резултати от данните според развитието на заболяването (БАОНЧ) след 1 месец.

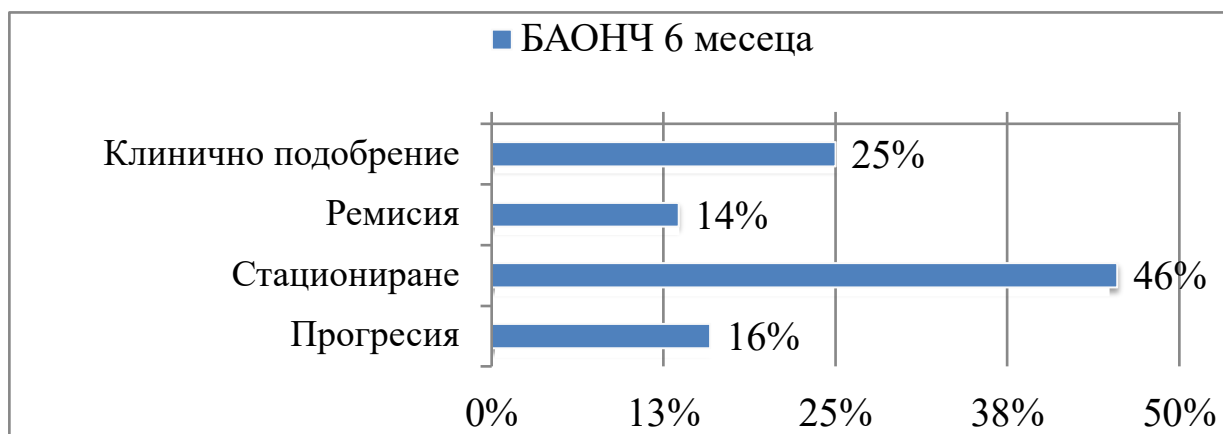
По отношение развитието на БАОНЧ при контролен преглед след 1 месец установихме следното разпределение: на първо място с най-висок процент - при 26 (43%) от болните има стационаране на заболяването, на второ място следват пациентите при които се наблюдава клинично подобрене на заболяването - 15 (34,1%) от пациентите, на трето място при 2 от пациентите (4,5%) има прогресия на заболяването, и на последно само при 1 пациент (2,3%) - ремисия.



Фиг. 20. Разпределение на пациентите от първа група според развитието на заболяването (БАОНЧ) след 1 месец.

5. Резултати от данните според развитието на заболяването (БАОНЧ) след 6 месеца.

От изследваните от нас пациенти по отношение развитието на заболяването след 6 месеца, установихме, че най-често се наблюдава стационаране - при 20 (45,5%) от изследваните пациенти, на второ място са пациентите с клинично подобрене - при 11 (25%) от пациентите, прогресия - при 7 (15,9%) от пациентите и ремисия при 6 (13,6%), заемат трето и четвърто място с близък процент на разпределение.



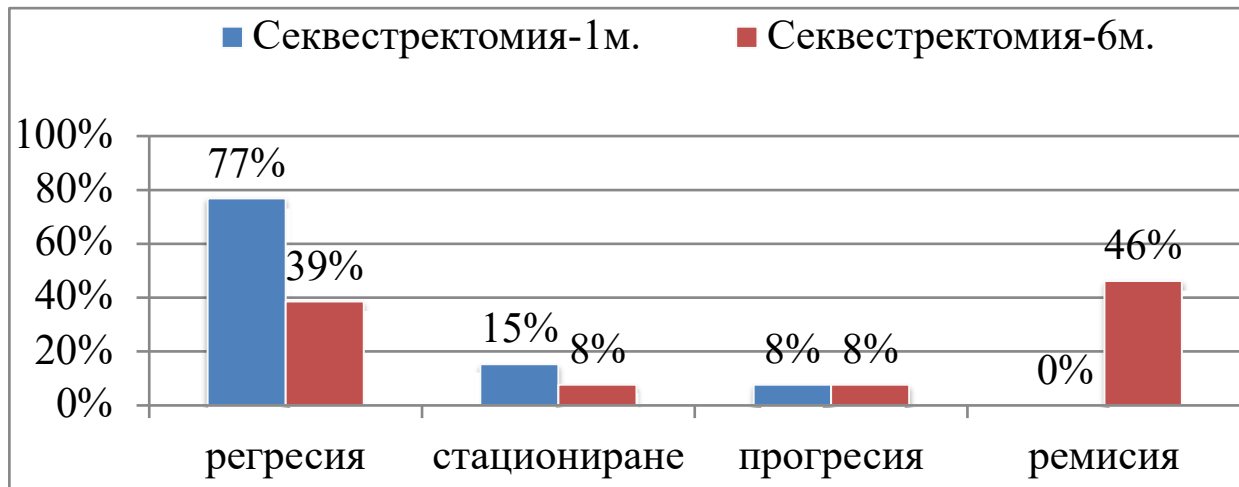
Фиг. 21. Разпределение на пациентите от първа група според развитието на заболяването (БАОНЧ) след 6 месеца.

6. Резултатите по отношение изход от лечението на 1ви и 6ти месец при секвестректомия.

От изследваните от нас пациенти лечебен метод **секвестректомия** е приложен на 13 пациента. При отчитане на резултатите по отношение изход от лечението на 1ви месец при този метод, установихме, че най-висок дял заемат пациентите, при които наблюдаваме регресия на заболяването-76,9% (10 пациента). На второ място, със значително по-нисък процент са пациентите, при които настъпва стационаране-15,4% (2 от болните), следвани от 1 пациент (7,7%), при който настъпва прогресия на заболяването и при нито един от изследваните пациенти не се наблюдава ремисия на заболяването.

Отчитайки резултатите на 6ти месец от лечението, отново по отношение на изхода от него, се установи, че на първо място, с най-висок процент са пациентите, при които настъпва ремисия на заболяването - 46,2% (6 пациента), на второ място с малка разлика

се подреждат пациентите, при които настъпва регресия-38,5% (5 пациента), а при еднакъв брой пациенти (един) наблюдаваме стационаране (7,7%) и прогресия (7,7%) на заболяването.



Фиг. 22. Разпределение на пациентите от първа група според изход от лечението на 1ви и 6ти месец при секвестректомия.

С помощта на статистическия метод тестване на статистическа хипотеза за разлика на две пропорции се установи, че:

- При метод на лечение секвестректомия при сравнение на резултатите от лечението на първи и шести месец от прилагането му, статистически значима разлика ($p=0,0236 < 0,05$) има при изход от лечението регресия-установи се статистически значимо намаление на броя на пациентите на 6тия месец, в сравнение с тези в първи месец.
- Статистически значима е и разликата по отношение на изход на лечението ремисия ($p=0,0008 < 0,05$) - наблюдава се значително увеличаване на броя на болните с изход на лечението ремисия на 6ти месец, в сравнение с този, установен на 1ви месец от приложеното лечение.
- Не се установи статистически значима разлика по отношение на изход на лечението стационаране ($p=0,2696 > 0,05$) и прогресия ($p=0,5 > 0,05$) на първия и шестия месец при прилагане на метод на лечение секвестректомия.

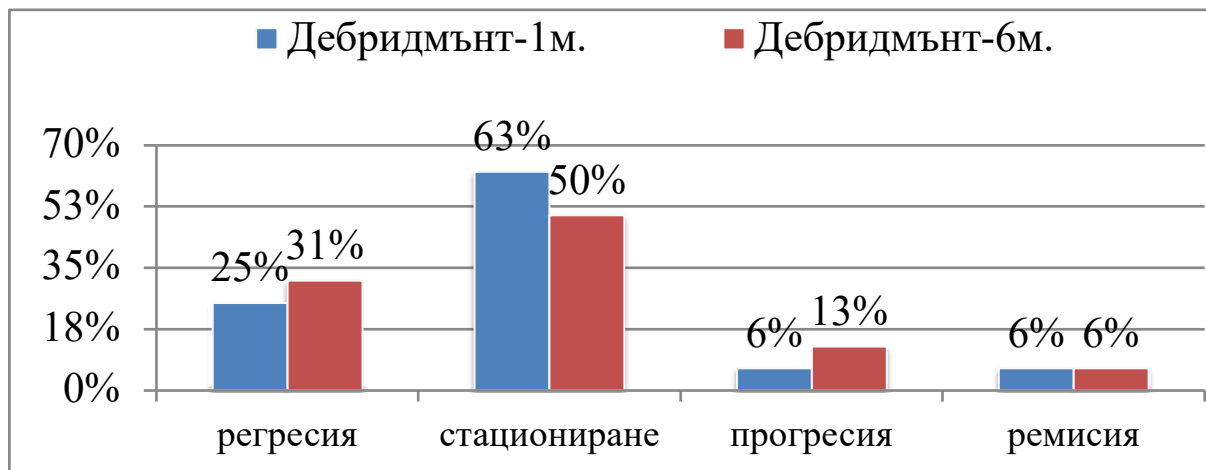
7. Резултати по отношение изход от лечението на 1ви и 6ти месец при дебридмънт.

Лечебен метод **дебридмънт** е приложен на 16 от изследваните от нас пациенти. Резултатите отчетени на първия месец от приложеното лечение показват, че при този метод най-висок процент (62,5%, 10 пациента) заема стационаране като изход от

лечението, на следващото място със значително по-нисък процент се подрежда регресия (25%, 4 от пациентите) и последните две места се заемат от прогресия (6,3%) и ремисия (6,3%) при един от пациентите.

При отчитане на резултатите по отношение изход от лечението на шестия месец, установихме сходно разпределение на резултатите, спрямо тези на 1вия месец от приложеното лечение. Най-висок дял заемат пациентите, при които наблюдаваме стационаране-50% (при 8 от пациентите), на второ място са пациентите, при които настъпва регресия-31,3% (5 пациента), на трето място се нареждат пациентите с прогресия на заболяването-12,5% (2 от пациентите) и на последно място са пациентите, при които наблюдаваме ремисия-6,3% (един пациент).

При прилагане на метод на лечение дебридмънт не се установи статистически значима разлика по отношение на изход на лечението регресия ($p=0,3475>0,05$), стационаране ($p=0,238>0,05$), прогресия ($0,2721>0,05$) и ремисия ($p=0,5>0,05$) на първия и шестия месец от проведеното лечение.



Фиг. 23. Разпределение на пациентите от първа група според изход от лечението на 1ви и 6ти месец при дебридмънт.

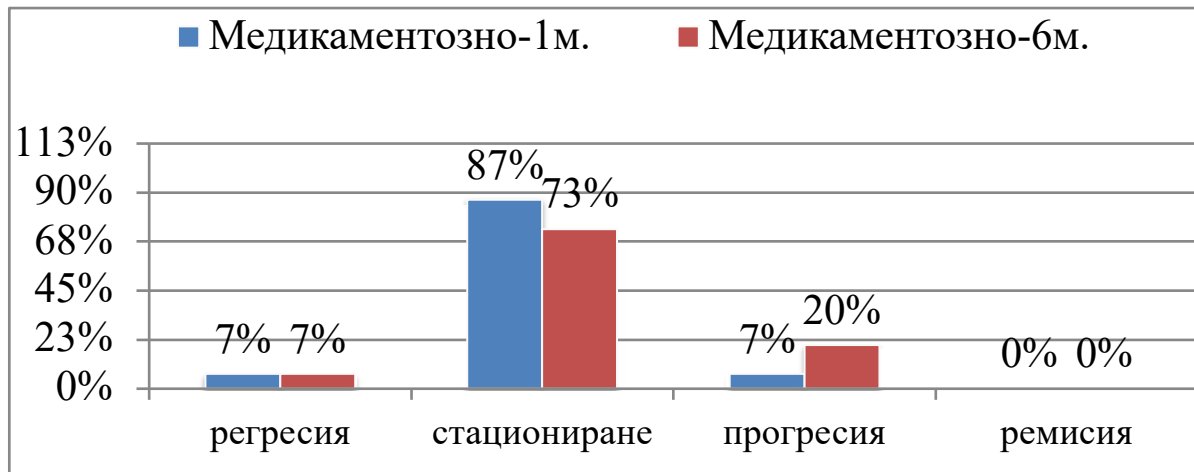
8. Резултати по отношение изход от лечението на 1ви и 6ти месец при медикаментозно лечение.

Медикаментозно лечение е приложено при 15 от изследваните от нас пациенти. При отчитане на резултатите на първия месец от приложеното медикаментозно лечение, установихме следните резултати: стационаране се наблюдава при най-висок процент (86,7%) от изследваните от нас пациенти (при 13 от пациентите). Значително по-ниско процентно разпределение се наблюдава по отношение на регресия-6,7% (1 пациент) и

прогресия-6,7% на заболяването. Ремисия не настъпва при нито един от изследваните от нас пациенти.

Отчитайки резултатите на шестия месец от приложеното лечение, установихме, че тук отново се запазва първото място по разпределение на стационаране на заболяването-73,3% (11 пациента), прогресия на БАОНЧ заема второ място с 20% (3 пациенти) и на трето място е регресия-6,7% (при един от пациентите). При никой от изследваните от нас пациенти не настъпва ремисия-0%.

По отношение на метода медикаментозно лечение: не установихме статистически значима разлика по отношение на изход на лечението регресия ($p=0,5>0,05$), стационаране ($p=0,1806>0,05$), прогресия ($0,1414>0,05$) и ремисия ($p=0,5>0,05$) на първия и шестия месец от проведеното лечение.



Фиг. 24. Разпределение на пациентите от първа група според изход от лечението на 1ви и 6ти месец при медикаментозно лечение.

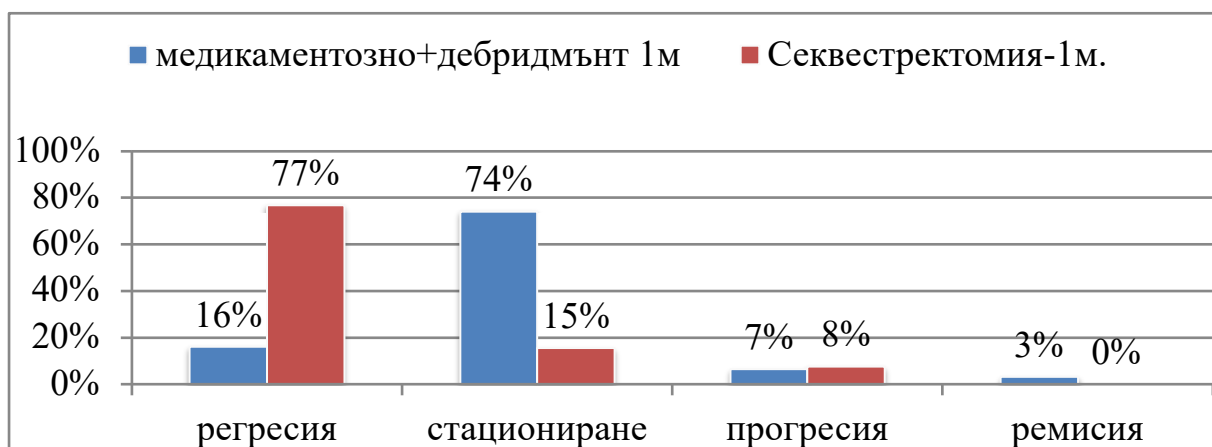
9. Сравнение на изхода от лечебните методи Секвестректомия и Дебридмънт+Медикаментозно лечение на 1ви и 6ти месец

При сравнение на резултатите от изхода от лечението на първи месец при групите Секвестректомия и Дебридмънт+Медикаментозно лечение, установихме статистически значима разлика по отношение на изход от лечението регресия ($p=0,0001<0,05$) и стационаране ($p=0,0002<0,05$). По отношение на изход от лечението прогресия ($p=0,4409>0,05$) и ремисия ($p=0,2562>0,05$) не се намери статистически значима разлика.

Показател А	Медикаментозно+Дебридмънт	Секвестректомия	$P(z > z_0)$
Регресия	0,16129	0,76923	0,0001
стационаране	0,74194	0,15385	0,0002
прогресия	0,06452	0,0769	0,4409
Ремисия	0,03226	0,0000	0,2562

Табл. 12. Сравнение на резултатите от изхода от лечението на първи месец при групите Секвестректомия и Дебридмънт+Медикаментозно лечение.

От графиката се вижда, че на първия месец от лечението при групата Секвестректомия, в значително по-висок процент от пациентите се установява регресия на заболяването (76,9%), в сравнение с регресия при групата медикаментозно+дебридмънт (16,1%). Стационаране като изход от лечението на първи месец преобладава при групата медикаментозно+дебридмънт (74,2%), значително повече, в сравнение със стационаране при другата изследвана от нас група (Секвестректомия-15,4%). По отношение на прогресията като резултат от лечението на БАОНЧ, резултатите при двете сравнявани групи са близки-6,5% при групата медикаментозно+дебридмънт и 7,7% при групата Секвестректомия. Близки са и резултатите без статистически значима разлика и по отношение на изход от лечението на първи месец ремисия 3,2% при групата медикаментозно+дебридмънт и 0% при групата Секвестректомия.



Фиг. 25. Сравнение на резултатите от изхода от лечението на първи месец при групите Секвестректомия и Дебридмънт+Медикаментозно лечение.

Направихме анализ и на резултатите от изхода от лечението на шести месец при групите Секвестректомия и Дебридмънт+Медикаментозно лечение. Статистически значима разлика се установи по отношение на изход от лечението ремисия ($p=0,0002<0,05$) и стационаране ($p=0,0008<0,05$). Статистически значима разлика между двете сравнявани групи липсва при изход от лечението прогресия ($p=0,2284>0,05$) и регресия ($p=0,0909>0,05$).

Показател А	Медикаментозно+Дебридмънт	Секвестректомия	$P(z > z_0)$
Регресия	0,19355	0,38461	0,0909
стационаране	0,77419	0,0769	0,0008
прогресия	0,16129	0,0769	0,2284
Ремисия	0,03226	0,4615	0,0002

Табл. 13. Сравнение на резултатите от изхода от лечението на шести месец при групите Секвестректомия и Дебридмънт+Медикаментозно лечение.

При сравнение на двете групи по отношение на изхода от лечението на бтия месец установихме, че изход от лечението стационаране преобладава при групата медикаментозно+дебридмънт (77,4%), значително повече, в сравнение със стационаране при другата изследвана от нас група (Секвестректомия-7,7%). При значително по-висок процент от пациентите от групата Секвестректомия се установява ремисия на заболяването (46,2%), в сравнение с ремисия при групата медикаментозно+дебридмънт (3,2%). Пациентите с регресия като изход от заболяването са в по-висок процент при групата на Секвестректомия (38,5%), в сравнение с тези от групата медикаментозно+дебридмънт (19,3%). По отношение на прогресията като резултат от лечението на БАОНЧ, резултатите при двете сравнявани групи са както следва: 16,1% при групата медикаментозно+дебридмънт и 7,7% при групата Секвестректомия.



Фиг. 26. Сравнение на резултатите от изхода от лечението на шести месец при групите Секвестректомия и Дебридмънт+Медикаментозно лечение.

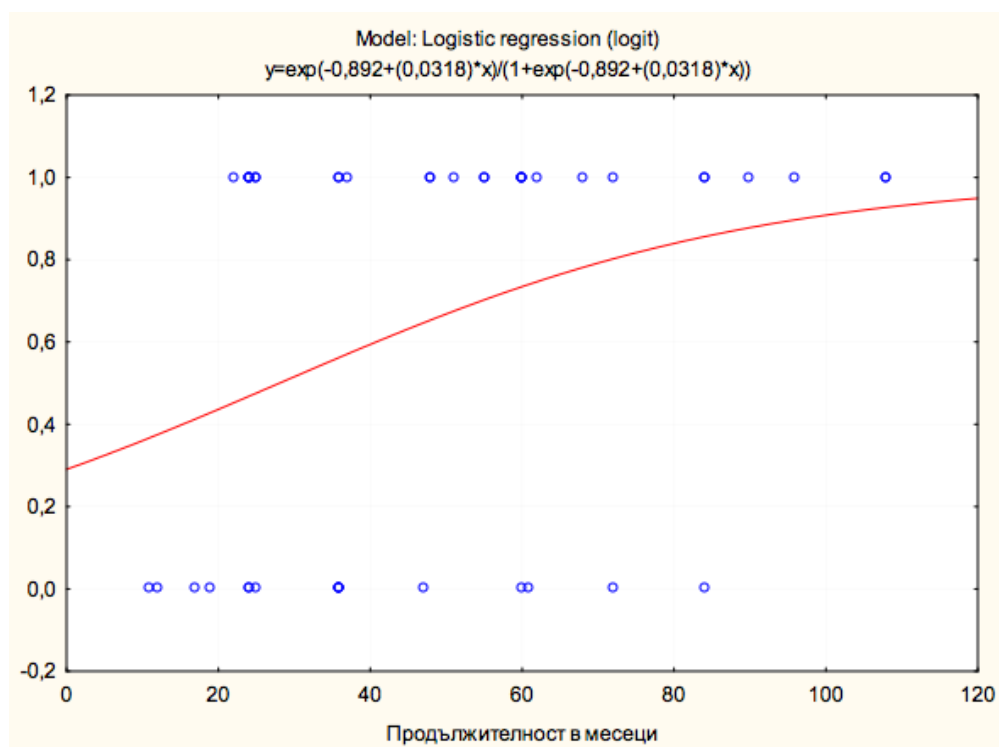
IV. Резултати по четвърта задача. Да се изследват, проследят случаи на развитие на оздравителен процес или некроза при пациенти, провеждащи терапия с бисфосфонати във връзка със злокачествени заболявания или остеопороза, като се изследва продължителност на прием, давност на дентоалвеоларната хирургия, възраст на пациента като фактори оказващи влияние върху рентгенографската находка и резултата от лечението на БАОНЧ

1. Анализ на зависимостта между продължителност на прием на БФ и изхода от лечението на БАОНЧ, отчетен на контролен преглед един месец след него при първа група пациенти.

Използван е методът на логистична регресия, с помощта на който установихме, че факторът продължителност на прием на БФ оказва влияние върху изхода от лечението, отчетен на първия месец след него, тъй като $p\text{-нивото}=0,0368 < 0,05$.

Чрез построения логистичен модел може да се прогнозира вероятността за прогресия на БАОНЧ на първия месец от проведеното лечение. Направеният статистически анализ показва, че *с нарастване на продължителността на прием на БФ, нараства и вероятността за прогресия на заболяването, установена при преглед на пациента на първия месец след приложеното лечение.*

Графиката за изменението на вероятността за продължителността на приема е представена на фигурата по-долу.

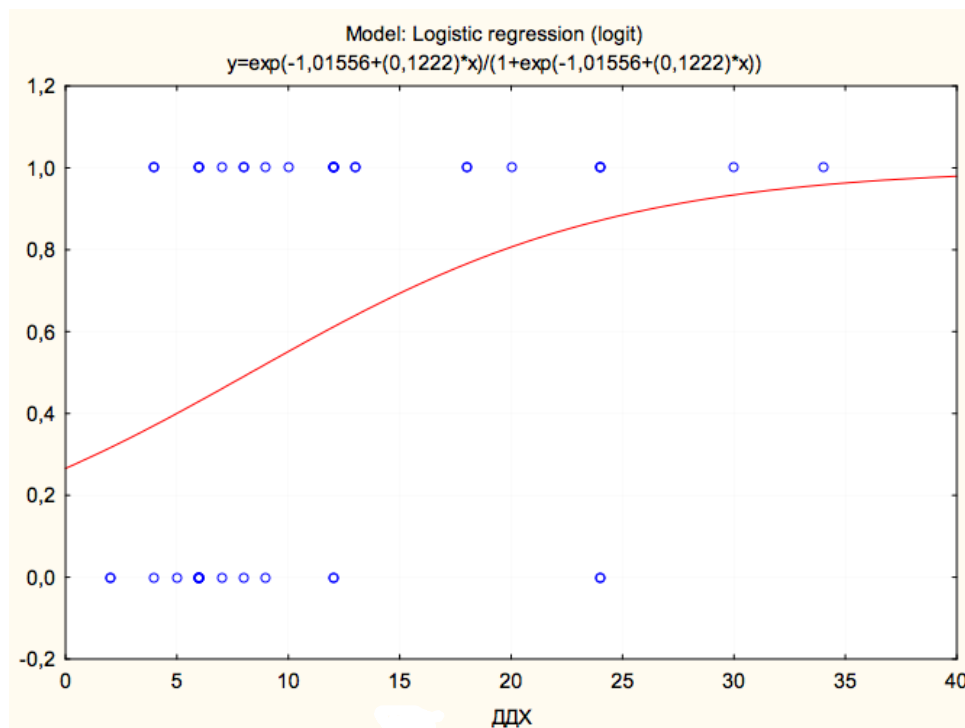


Фиг. 27. Изменение на вероятността за прогресия на БАОНЧ-1м. в зависимост от стойностите на продължителността на лечение.

2. Анализ на зависимостта между факторите давност на хирургичната интервенция (ДХИ) и изхода от лечението, установен 1 месец след него при първа група пациенти.

Използваният модел на логистична регресия показва, че ДХИ оказва влияние върху изхода от лечението, отчетен на първия месец след него, защото p -стойност $0,03 < 0,05$. Коефициентът B_1 е положителен /0,122/ и както се вижда и от графиката по-долу следва: *С нарастване на стойностите на фактора давност на хирургичната интервенция (ДХИ) расте вероятността за прогресия на заболяването, установена при преглед на пациента на първия месец след приложеното лечение.*

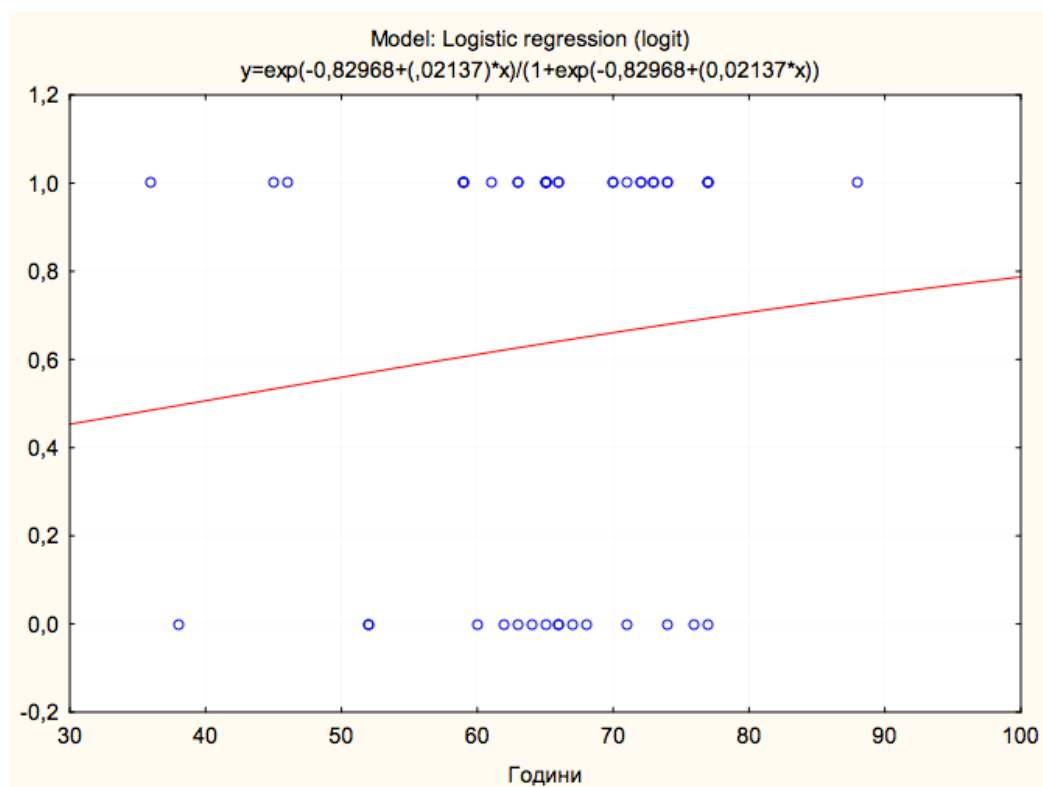
Графиката за изменението на вероятността за прогресия на БАОНЧ-1 м. в зависимост от давността на хирургичната интервенция е представена на фигурата по-долу:



Фиг. 28. Изменение на вероятността за прогресия на БАОНЧ-1м. в зависимост от стойностите на ДДХ.

3. Анализ на зависимостта между фактор Възраст на пациента и изхода от лечението, отчетен на първия месец след него при първа група пациенти.

Използван е модел на логистична регресия за установяване на зависимост между фактор Възраст и изхода от лечението, отчетен на първия месец след него. Установи се, че възрастта не е прогностичен фактор за БАОНЧ-1м ($p=0,4807685 > 0,05$)
 Все пак е ясна тенденцията на взаимовръзката ($B1=0,02137 > 0$): С нарастване на възрастта, расте вероятността за прогресия на заболяването на 1 месец.



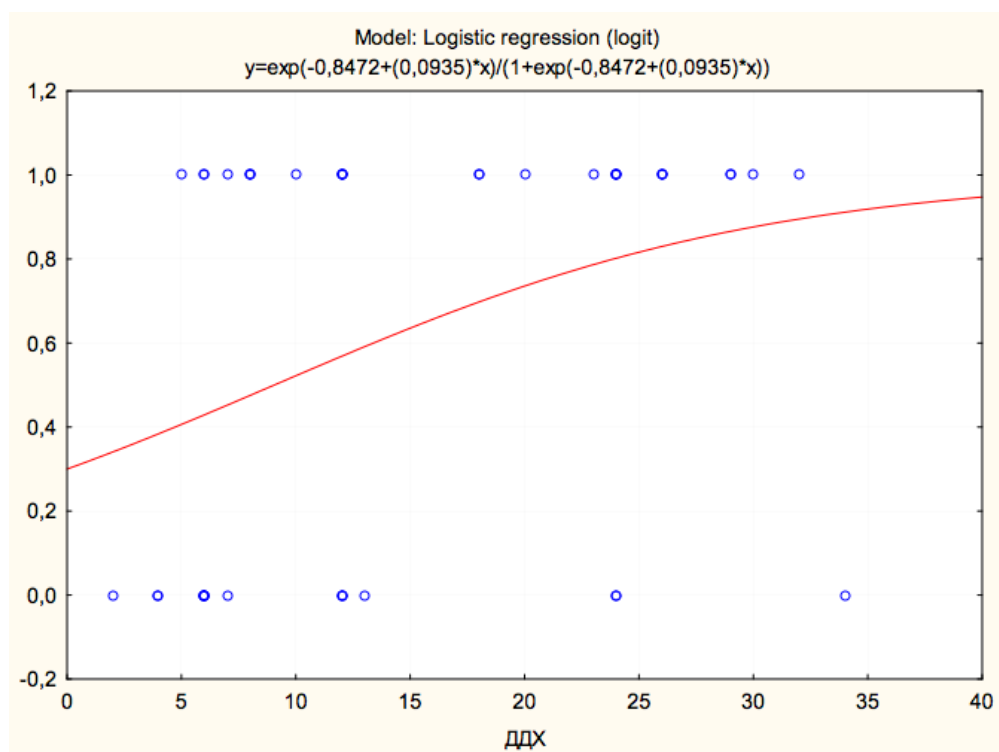
Фиг. 29. Изменение на вероятността за прогресия на БАОНЧ-1м. в зависимост от стойностите на фактора възраст на пациента.

4. Анализ на зависимостта между факторите давност на хирургичната интервенция (ДХИ) и изхода от лечението, установен 6 месеца след него при първа група пациенти.

Използваният модел на логистична регресия показва, че факторът давност на хирургичната интервенция (ДХИ) оказва влияние върху изхода от лечението, отчетен на шестия месец след него, защото $p\text{-стойност } 0,02 < 0,05$. Коефициентът B_1 е положителен /0,094/ и както се вижда и от графиката по-долу следва:

С нарастване на стойностите на фактора давност на хирургичната интервенция (ДХИ) расте вероятността за код 2 на БАОНЧ-6м. т.е. за прогресия.

Графиката за изменението на вероятността за прогресия на БАОНЧ, установена на шестия месец от приложеното лечение, в зависимост от ДХИ е представена на фигурата по-долу.

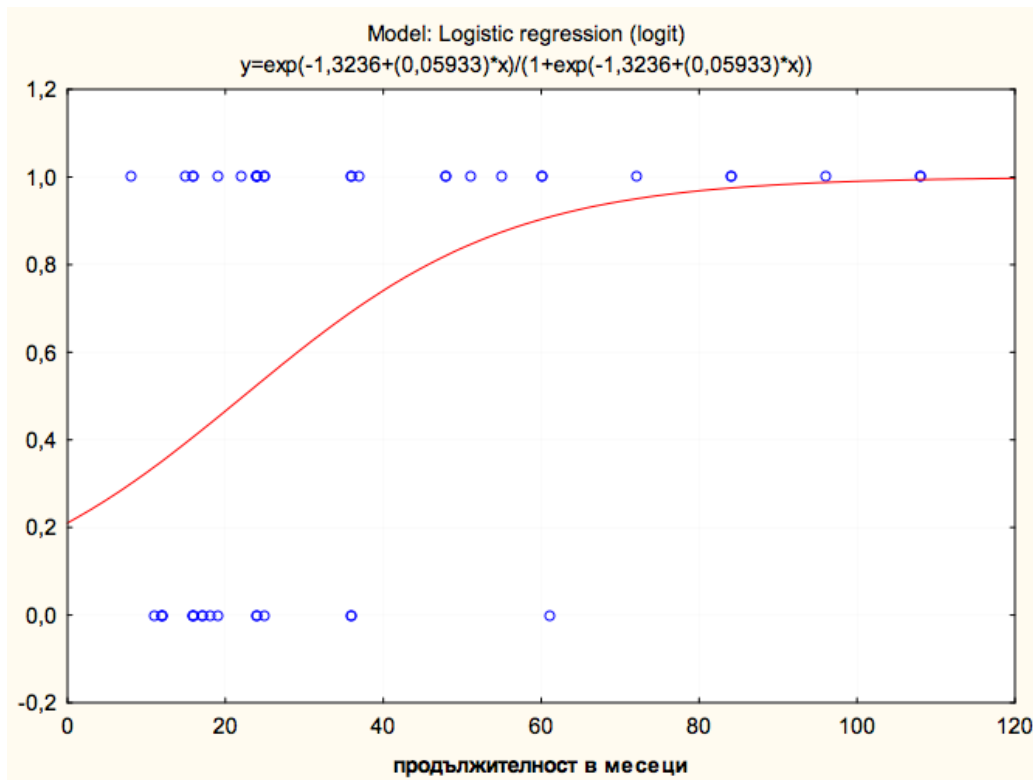


Фиг. 30. Изменение на вероятността за прогресия на БАОНЧ-6м. в зависимост от стойностите на фактора давност на хирургичната интервенция.

5. Анализ на зависимостта между факторите продължителност на БФ лечение и БАОНЧ-6м. (изход от лечението, установен 6 месеца след него) при първа група пациенти.

Използваният модел на логистична регресия показва, че факторът продължителност на БФ лечение оказва влияние върху изхода от лечението, отчетен на шестия месец след него, защото p -стойност $0,02 < 0,05$. Коефициентът B_1 е положителен $/0,059/$ и както се вижда и от графиката по-долу следва:

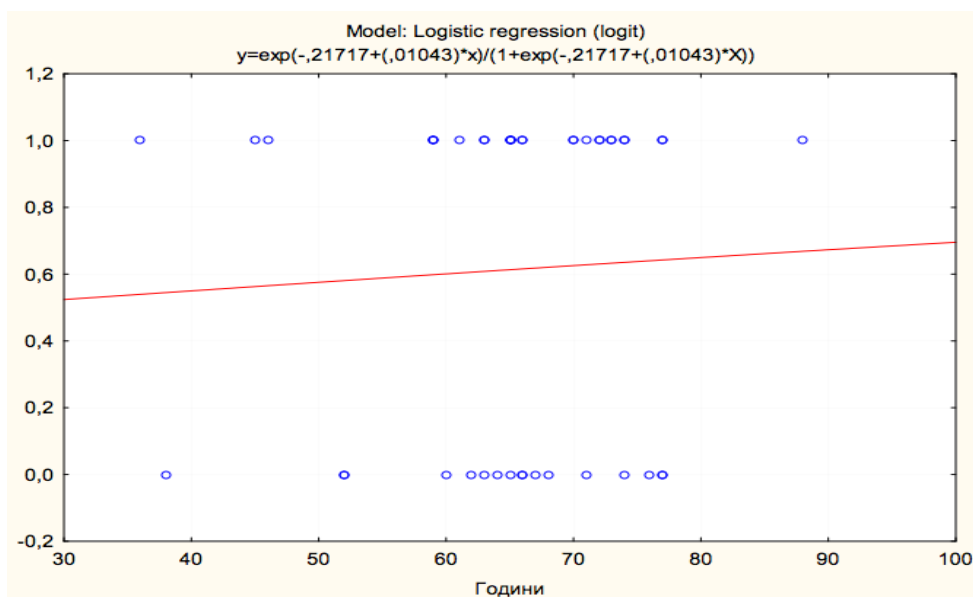
С нарастване на стойностите на продължителност на БФ лечение расте вероятността за код 2 на БАОНЧ-6м. т.е. за прогресия.



Фиг. 31. Изменение на вероятността за прогресия на БАОНЧ-6м. в зависимост от стойностите на продължителността на лечение.

6. Анализ на зависимостта между факторите възраст на пациента и БАОНЧ-6м. (изход от лечението, установен 6 месеца след него) при първа група пациенти.

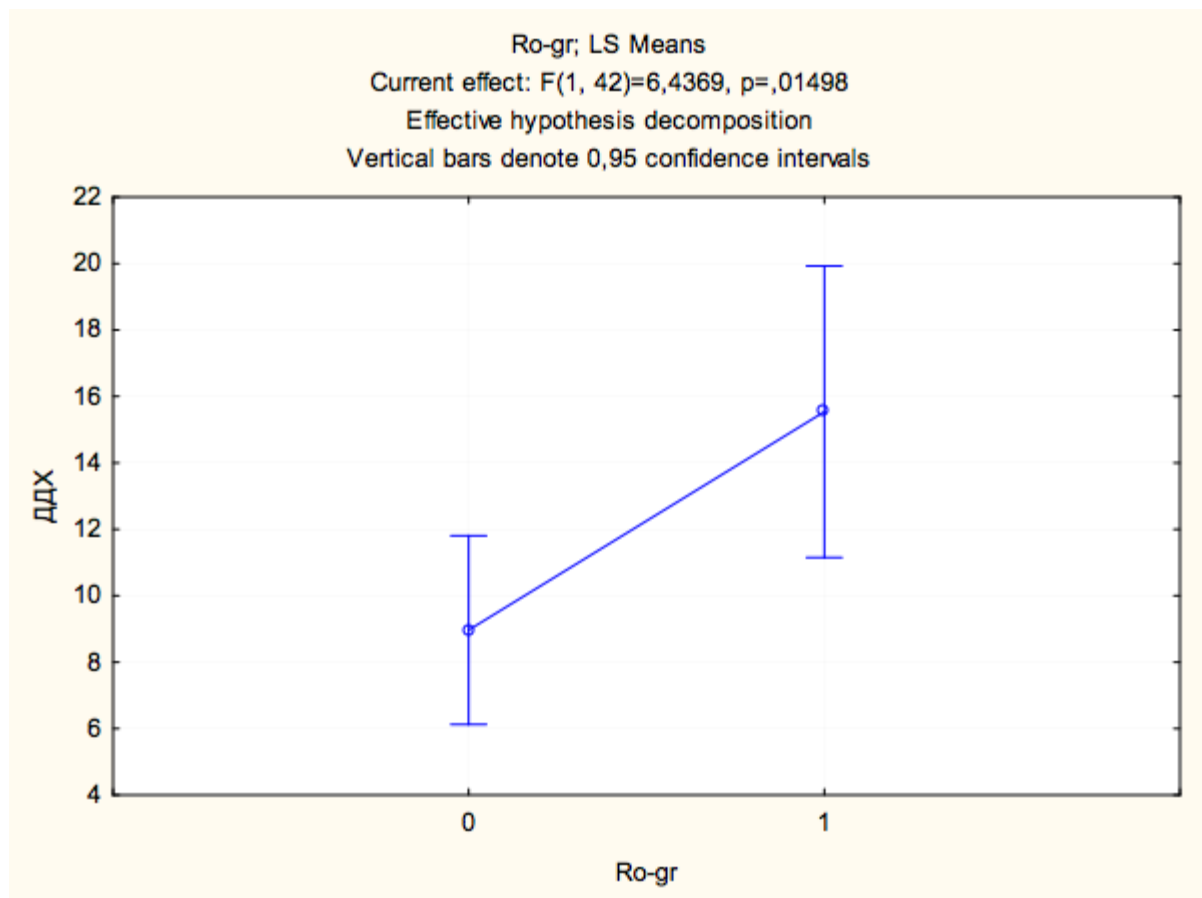
Използваният модел на логистична регресия показва, че факторът възраст не оказва влияние върху изхода от лечението, отчетен на шестия месец след него.



Фиг. 32. Изменение на вероятността за прогресия на БАОНЧ-6м. в зависимост от стойностите на фактора възраст на пациента.

7. Анализ на зависимостта между Давност на хирургичната интервенция и Рентгенографските данни при първа група пациенти (група пациенти, диагностицирани с БАОНЧ).

С помощта на ANOVA метод установихме, че има статистически значима разлика в средните стойности за Давност на хирургичната интервенция ($p=0,01498<0,05$) при двата вида резултати от Ro-gr (0-остеолиза и остеосклероза и 1-остеолиза, остеосклероза и формиран секвестър).



Фиг. 33. Средни стойности и 95% -ви доверителни интервали на Давност на хирургичната интервенция при двата различни рентгенови резултата.

Има статистически значима разлика в средните стойности за ДХИ (Давност на хирургичната интервенция) ($p=0,01498<0,05$) при двата вида резултати от Ro-gr.

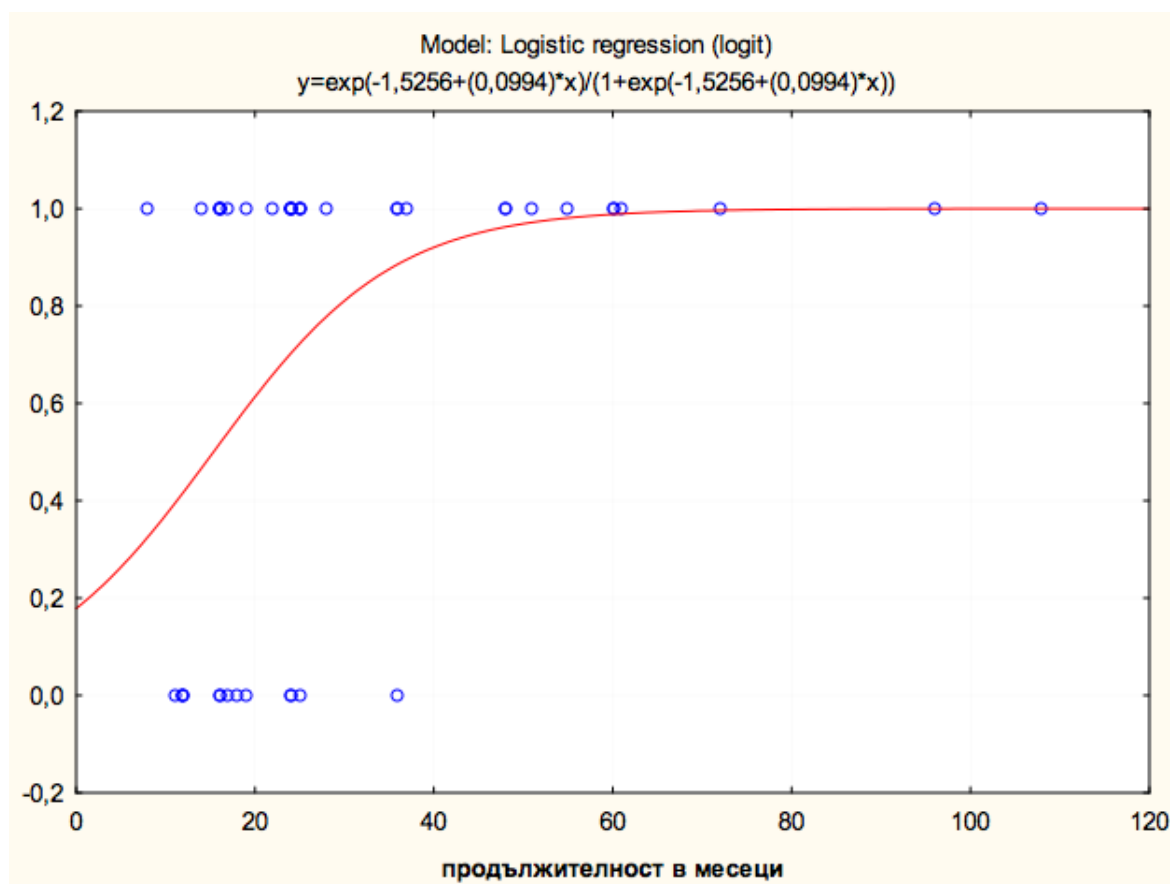
От получените данни можем да заключим, че при 95% доверителен интервал на ДХИ и средна стойност на ДХИ 9 месеца, е по-голяма вероятността за рентгенографска

находка остеолита и остеосклероза, а при 95% доверителен интервал на ДХИ и средна стойност на ДХИ 15,5 месеца, рентгенографската находка с по-голяма вероятност е остеолита, остеосклероза и формиран секвестър. Следователно можем да използваме фактора ДХИ като фактор, оказващ влияние върху вероятността за формиране на костен секвестър ($p=0,01498<0,05$). Можем да направим и заключение, че с увеличаване на времето, изминало от дентоалвеоларната хирургична интервенция до диагностицирането на заболяването, се увеличава вероятността за рентгенографска находка на остеолита, остеосклероза и формиране на костен секвестър. С намаляване на средните стойности на този интервал се увеличава вероятността за рентгенографска находка остеолита и остеосклероза.

8. Анализ на данните по отношение на зависимостта между рентгенографската находка и продължителността на прием на БФ.

Използвайки модел на логистична регресия установихме, че $B1=0,09936667>0$ и следователно с нарастване на продължителността на прием на БФ, расте и вероятността за $R_0-gr=1$. Със стойност 1 е кодирана рентгенографска находка остеолита, остеосклероза и формиран секвестър, а с 0-остеолита и остеосклероза.

Следователно, с увеличаване на продължителността на прием на БФ, се увеличава вероятността за формиране на костен секвестър.

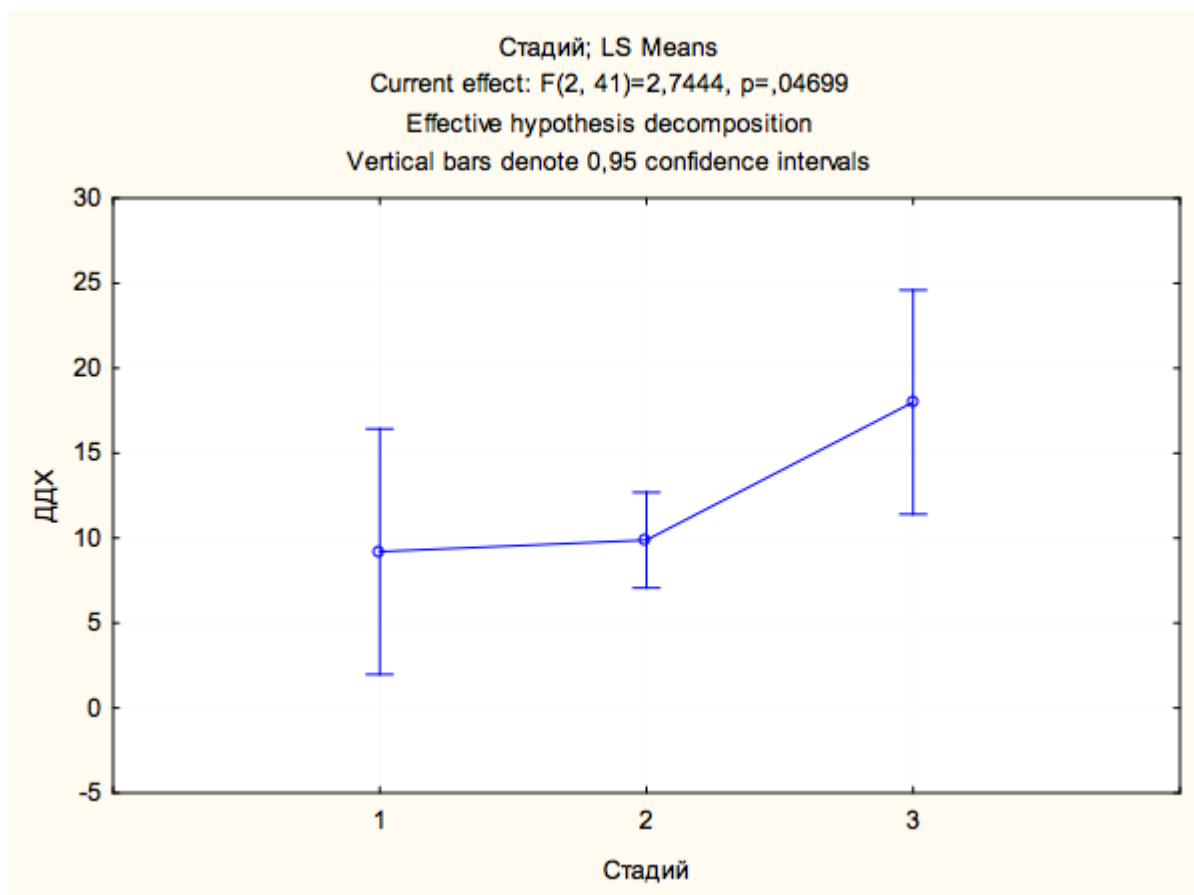


Фиг. 34. Изменение на вероятността за $Ro-gr = 1$ в зависимост от стойностите на продължителността на лечение.

9. Анализ на зависимостта между Давност на хирургичната интервенция и стадий при втора група пациенти.

При направения статистически анализ, използвайки ANOVA метод, установихме, че статистически значима е разликата между стадиите 1 и 3 и 2 и 3, но между 1 и 2 няма статистически значима разлика.

На базата на получените резултати, можем да направим извод, че при доверителен интервал на ДХИ 95% и средна стойност на ДХИ 9,2-9,8 месеца, вероятността пациентът да се намира в първи или втори стадий на заболяването е еднаква, а вероятността да се намира в 3 стадий-по-малка. При доверителен интервал на ДХИ 95% и средна стойност на ДХИ 18 месеца, вероятността пациентът да се намира в трети стадий на заболяването е по-голяма, в сравнение с вероятността да е в 1 и 2 стадий. Можем да заключим, че с увеличаване на средната стойност на ДХИ, се увеличава вероятността пациентът да е в трети стадий на заболяването и с намаляване на средната стойност на ДХИ се увеличава вероятността пациентът да е в 1 или 2 стадий на БАОНЧ.



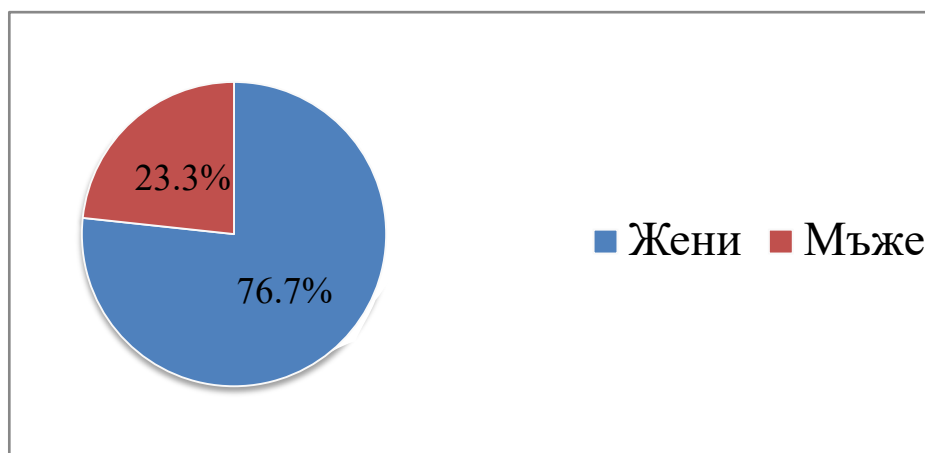
Фиг. 35. Средни стойности и 95% -ви доверителни интервали на ДХИ при различните стадии.

V. Резултати по пета задача. Да се изследва изходът от екстракцията на зъби при пациенти на бисфосфонатна терапия в квадрант на челюстта без БАОНЧ

Изследването обхваща пациентите от втора група в нашето изследване - пациенти, провеждащи терапия с Бисфосфонати (перорални или интравенозни), с показания за екстракция на един или повече зъби. При тези пациенти липсват клинични данни за развитие на БАОНЧ, в квадранта на предвидяната екстракция в момента на първичния преглед. Те са обект на хирургично и медикаментозно лечение в амбулаторни условия. Тази група включва общо 30 пациента.

1. Резултати от данните според пола на болните

По отношение разпределението на пациентите по признак пол установихме, че 23 (76,7%) от изследваните от нас пациенти са жени и 7 (23,3%) са мъже, като разликата между половете е статистически значима ($p < 0.05$).



Фиг. 36. Разпределение на пациентите от втора група по пол.

2. Резултати от данните според възрастта на включените в изследването пациенти.

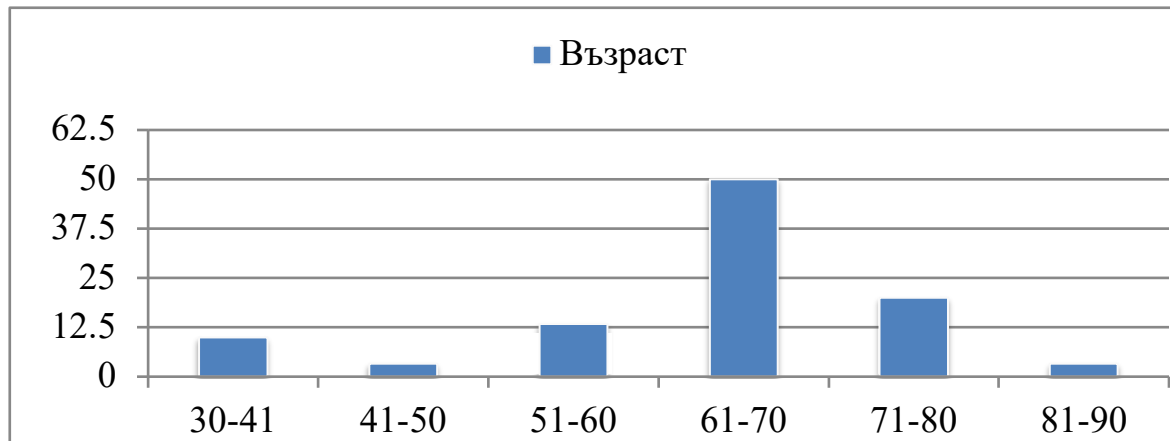
Пациентите са разделени на шест възрастови групи, представени в таблица 14:

Възрастова група	Брой пациенти	Процент
30-40 год.	3	10
41-50 год.	1	3,333
51-60 год.	4	13,333
61-70 год.	15	50
71-80 год.	6	20
81-90 год.	1	3,333

Табл. 14. Честотно разпределение спрямо вариабилната Възраст в групата от 30 пациента.

От таблица 14 се вижда, че БАОНЧ се среща най-често във възрастта между 61-70 години. В тази възрастова група са 15 (50%) пациенти. Високо представена е и

възрастта между 71-80 годишните пациенти (20%). По-ниско е процентното разпределение при възрастова група 51-60 години (13,3%), следвана от групата 31-40 години - 3 пациента (10%). Наблюдаваме по 1 случай (3,3%) на БАОНЧ в групите 41-50 и 81-90 години. В проучвания материал не установихме случай на възраст под 30 години и над 91 години.



Фиг. 37. Разпределение на пациентите от втора група по Възраст.

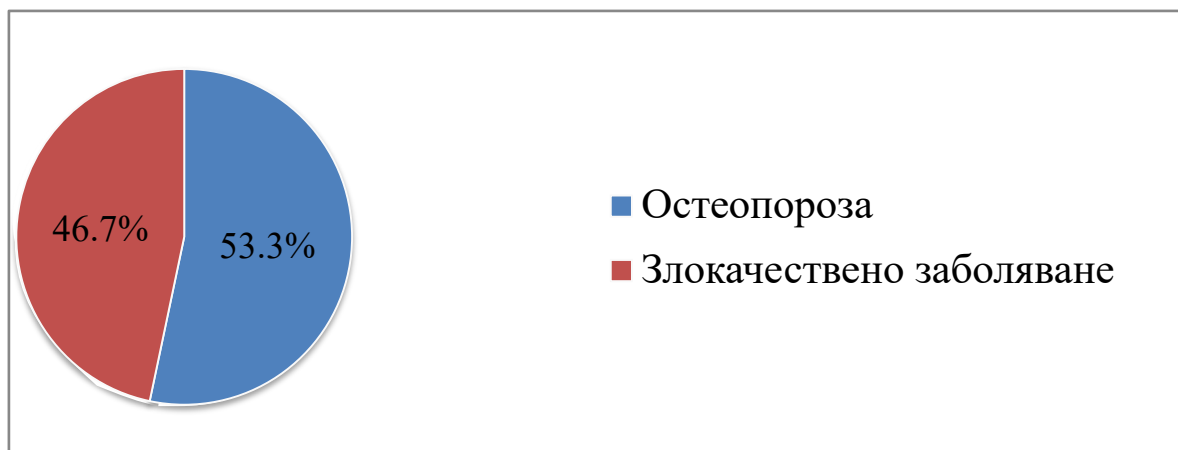
По отношение на фактора възраст на пациентите с БАОНЧ установихме минимална възраст 30 години, максимална - 83 години, средна стойност 63 години, при стандартна девиация 12,84.

	Средна възраст	Минимална възраст	Максимална възраст	Стандартна девиация
Възраст /години/	65,273	36	88	10,422

Таблица 15. Разпределение спрямо вариабилната Възраст в групата от 30 пациента.

3. Резултати от данните според основната диагноза на болните

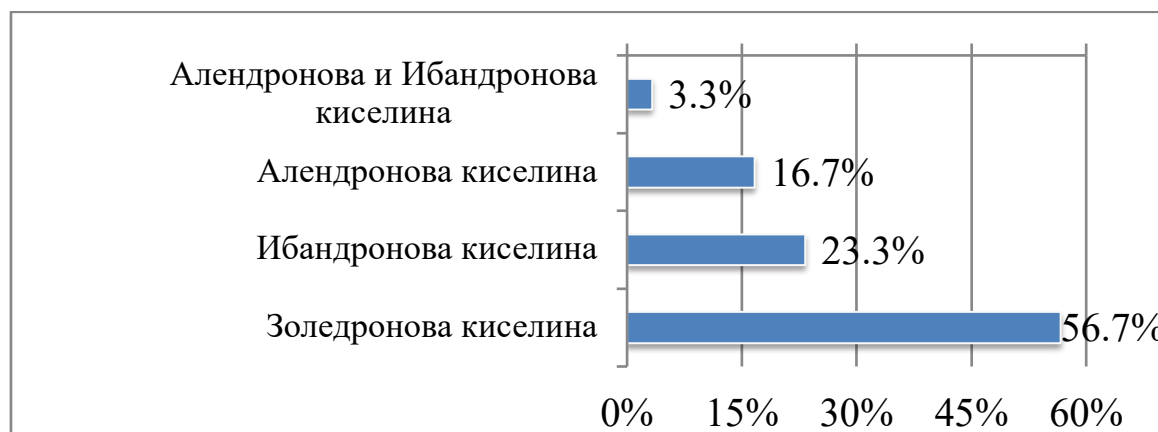
Настоящото изследване показва, че при 16 (53,3%) от пациентите има основна диагноза злокачествено заболяване. При 14 пациента (46,7%) приемът на БФ е индициран от основно заболяване остеопороза.



Фиг. 38. Разпределение на пациентите от втора група според основната диагноза.

4. Резултати от данните според вида на въвеждания БФ

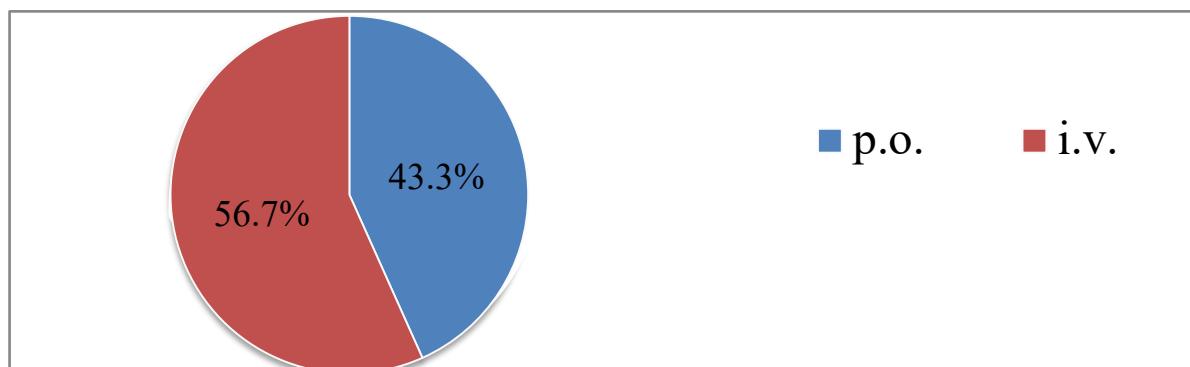
При изследване на пациентите според вида на въвеждания БФ се установи, че с най-висока честота въвежданият БФ е Золедронова киселина - при 17 (56,7%) от пациентите. Второ място заема Ибандронова киселина при 7 (23,3%) пациента. Следва Алендророва киселина при 5 (16,7%) и на последно място по разпределение са Алендророва +Ибандронова киселина при 1 (3,3%) от изследваните пациенти.



Фиг. 39. Разпределение на пациентите от втора група според вида на въвеждания БФ.

5. Резултати от данните според начин на въвеждане на БФ

Според начина на въвеждане на БФ в организма, установихме близки стойности на разпределение - БФ е въвеждан интравенозно при 17 болни (56.7%), в сравнение с 13 от пациентите (43.3%), при които БФ е въвеждан перорално.



Фиг. 40. Разпределение на случаите от втора група според начин на въвеждане на БФ.

6. Резултати от данните според продължителността на прием на БФ

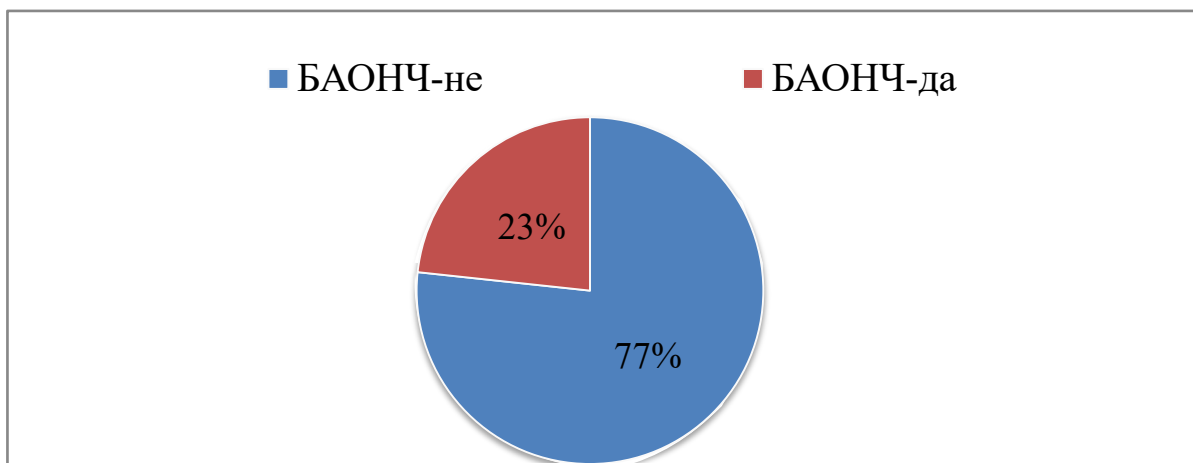
Нашето изследване показва максимална стойност на продължителността на прием на БФ 157 (в месеци), минимална - 2 месеца, средна стойност-42,23 месеца, със стандартна девиация 41,47 месеца. Разпределението е показано в таблицата по-долу:

	Средна стойност	Минимална	Максимална	Стандартна девиация
Продължителност	42,23	2	157	41,47

Табл. 16. Разпределение на случаите според продължителността на прием на БФ.

7. Резултати от данните според наличието на БАОНЧ преди екстракцията.

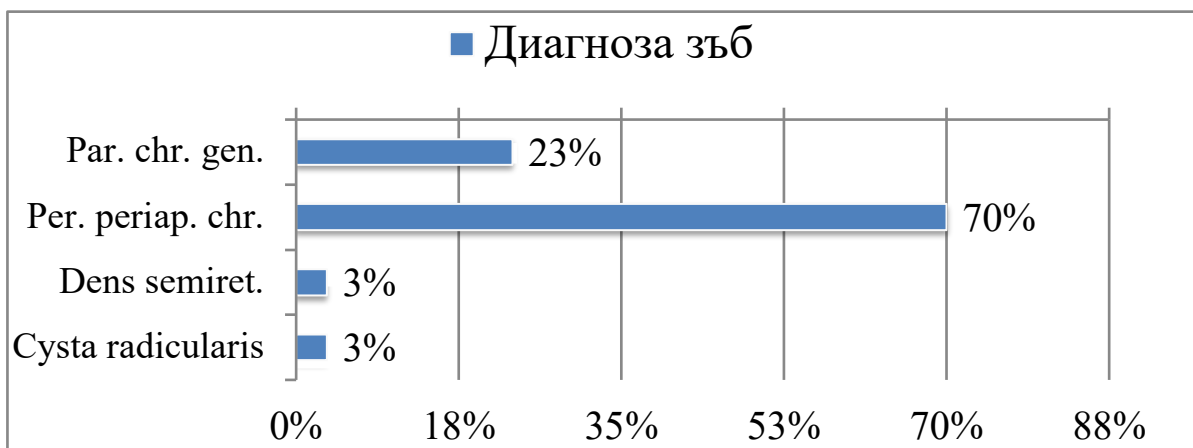
При 7 (23,3%) от пациентите има БАОНЧ, ангажираща друг квадрант преди екстракцията и при 23 (76,7%) от пациентите няма БАОНЧ преди екстракцията.



Фиг. 41. Разпределение на случаите според наличието или липсата на БАОНЧ преди зъбната екстракция.

8. Резултати от данните според диагнозата на зъба, който подлежи на екстракция.

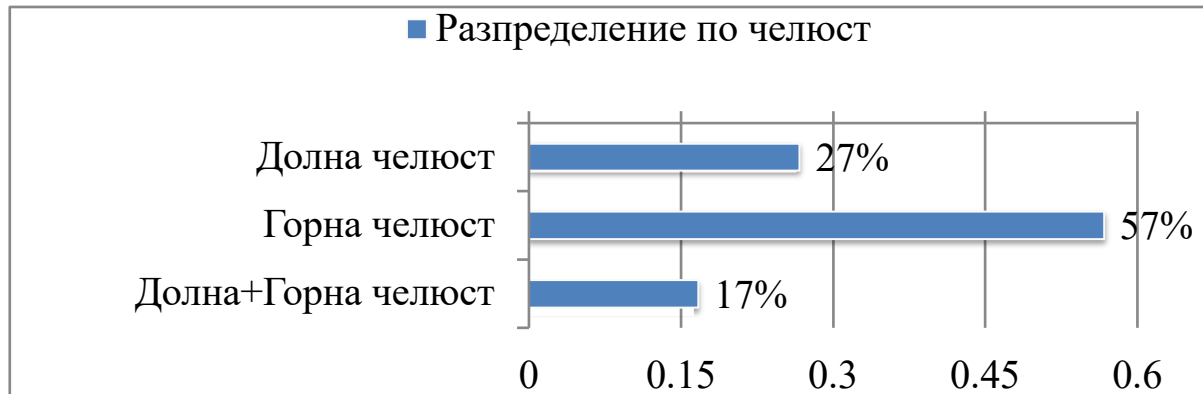
В най- голям процент от случаите - 21 (70% от пациентите) диагнозата на зъба, който подлежи на екстракция е *Periodontitis chronica granulomatosa diffusa/localisata*. На следващо място е диагноза *Parodontitis chronica generalisata* - 7 от пациентите (23,3%), при 1 пациент (3,3%)-*Dens semiretinens*, както и 1 пациент с диагноза *Cysta radicularis* (3,3%).



Фиг. 42. Разпределение на случаите според диагнозата на зъба, който подлежи на екстракция.

9. Резултати от данните според челюстта, на която са разположени зъбите, подлежащи на екстракция.

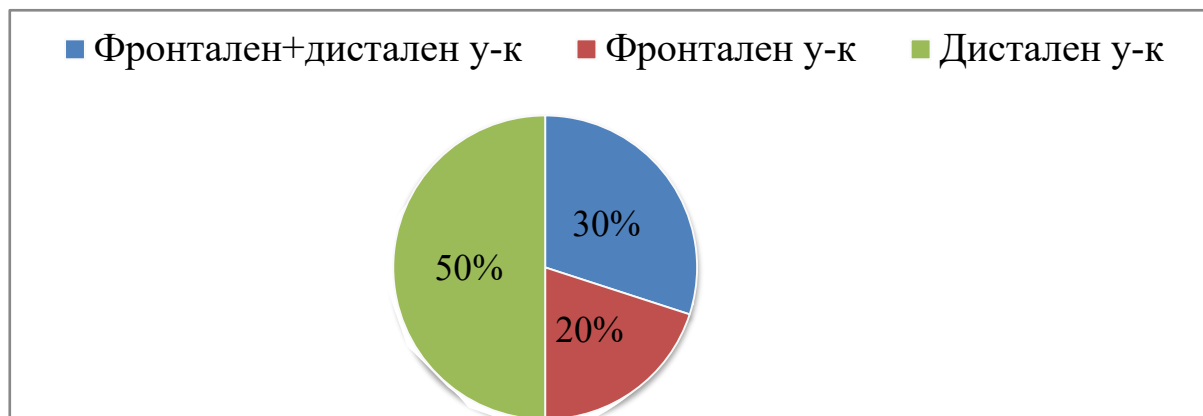
Според челюстта, на която са разположени зъбите, подлежащи на екстракция разпределението е както следва: при 8 пациента (26,7%) зъбите са разположени на долната челюст, при 17 пациента (56,7%) на горната челюст и при 5 пациента (16,7%) са екстрахиран зъби на долната и горната челюст.



Фиг. 43. Разпределение на случаите според челюстта, на която са разположени зъбите, подлежащи на екстракция.

10. Резултати от данните според участъка на челюстта, на която са разположени зъбите, подлежащи на екстракция.

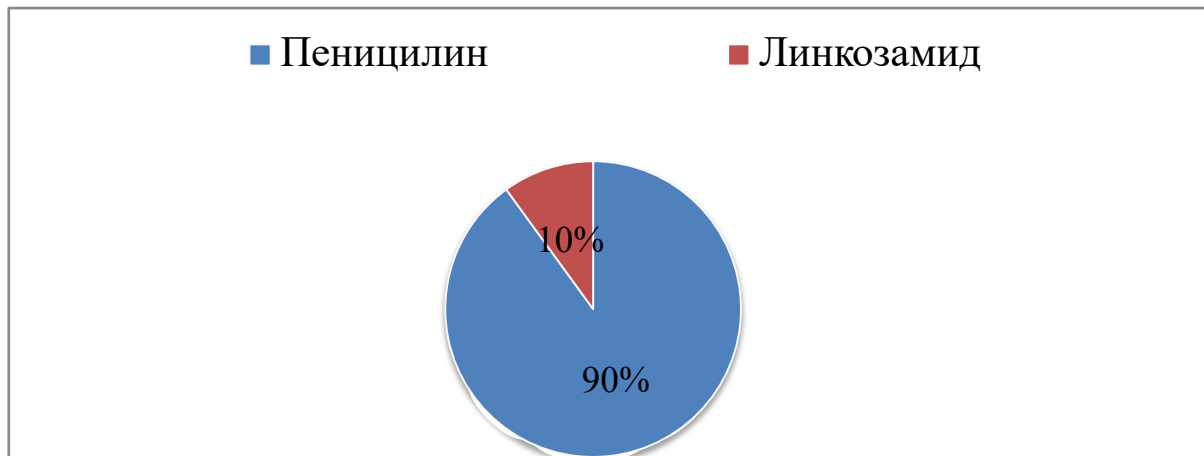
Според участъка на челюстта в който са разположени зъбите, подлежащи на екстракция, установихме следното разпределение: при 9 от пациентите (30%) са екстрахиран зъби, разположени във фронтален и дистален участък на челюстта, при 6 от пациентите (20%) екстрахираните зъби са били във фронтален участък и при 15 (50%) в дистален участък на челюстта.



Фиг. 44. Разпределение на случаите според участъка на челюстта в който са разположени зъбите, подлежащи на екстракция.

11. Резултати от данните според вида и продължителността на прием антибиотика, приеман при антибиотичната профилактика.

По време на антибиотичната профилактика, съпътстваща зъбната екстракция, 3 от пациентите (10%) са приемали Линкозамид и значително по-голям процент-27 (90% от пациентите) са приемали Пеницилин.



Фиг. 45. Разпределение на случаите от втора група според вида антибиотик, приеман при антибиотичната профилактика.

По отношение на продължителността на прием на антибиотик, установихме средна стойност 14,7 дена, минимална продължителност на прием 7 дена и максимална - 21 дена.

12. Резултати от данните според изход от лечението

По отношение на изход от лечението, установихме че при значително по-голяма част- 28 от пациентите (93,3%) след екстракцията настъпва оздравителен процес и при 2 (6,7%) от пациентите се развива БАОНЧ.



Фиг. 46. Разпределение на случаите от втора група според изход от лечението.

7. Обсъждане

I. Обсъждане по първа задача

1. Възраст и пол на изследвания контингент

Констатации въз основа на резултатите:

1. Половото разпределение мъже:жени е 1,1:0,9 , като разликата между половете не е статистически значима ($p>0.05$).
2. Заболяването е най-често в групата 61-70 годишните. Не установихме случай на възраст под 30 години и над 91 години.
3. БАОНЧ е заболяване на зрялата възраст със средна възраст - 62 год.
4. Значително по висок е процентът на пациентите над 40 години - 95,4%, в сравнение с 4,6% за пациентите с БАОНЧ на възраст под 40 години.

Посочените от нас резултати съвпадат с данните от литературата за липсата на статистически значима разлика между половете като демографски фактор, който има отношение към развитието на БАОНЧ.

Според Badros A et al., Hoff AO et al., Bamias A et al., Kastritis E et al. и American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons полът не е статистически значимо свързан с БАОНЧ (18, 111, 10, 20).

Някои автори, обаче, съобщават за преимуществено засягане на пациенти от женски пол -73% (102), 87% (104) от всички изследвани пациенти с БАОНЧ. Ние не установихме такава зависимост в нашето изследване.

Според AAOMS по-големият процент на това усложнение при жените е вероятно отражение на основното заболяване, което налага прием на БФ (напр. остеопороза, карцином на гърда) (199).

От анализа на разпределението на случаите по възрастови групи се вижда, че БАОНЧ е заболяване на възрастните. Честотата на заболяването нараства с възрастта. Установява се пик в групата на 61-70 годишните и остава висока и за 71-80 годишните. Средната възраст на изследвания контингент в нашето изследване е 62 год. и варира между 36 и 88 години.

Редица изследвания свързват напредналата възраст с БАОНЧ (18, 111, 20, 132), което се показва и в нашето проучване. Това може да се дължи на забавянето на възстановителните и оздравителните процеси с напредване на възрастта. Също така при по-възрастните пациенти усложненията от кариес и пародонталните заболявания увеличават необходимостта от извършване на дентоалвеоларни хирургични

манипулации, както и се увеличава процентът на пациентите, използващи сменяеми протези. Дентоалвеоларната хирургична интервенция и сменяемото протезиране са установени рискови фактори за развитие на БАОНЧ (66, 7, 131). Освен това напредналата възраст може да е свързана с по-дълъг период на прием на БФ, поради по-дълъг ход на основното заболяване. Така че не можем да разглеждаме напредналата възраст като предиктивен фактор за развитие на БАОНЧ самостоятелно. Необходими са по-обширни изследвания за установяване на ролята на възрастта като фактор в развитието на БАОНЧ (239).

Според Vadros et al рискът от развитие на БАОНЧ се увеличава с всяка добавена година от проследяването на случаите и с увеличаване възрастта на пациентите (18).

Значително намаляване на честотата на БАОНЧ наблюдаваме при 81-90 годишните. Това най-вероятно се дължи на генетични особености или фактори, свързани със стила на живота и придружаващата коморбидност. В тази група установяваме само 1 пациент (2,27%)-мъж на 88год. в трети стадий.

В изследваната от нас група случаите с млади < 40 години заемат 4,55% (2ма пациенти-жена на 36г. и мъж на 38г.).

В нашата група най-младият пациент е жена на 36 години с БАОНЧ с локализация в ляв дистален участък в областта на мандибулата след екстракция на зъб 36. Заболяването се диагностицира от нас във втори стадий, 12 месеца след изява на първите симптоми и признаци. Непознаването на клиничната изява на заболяването е довело до забавяне на диагнозата и до неправилно лечение.

Не установихме развитие на БАОНЧ във възраст под 30 години. В тази възрастова група БФ се използват за лечение на заболявания като Osteogenesis imperfecta. Нашите резултати съвпадат с тези, публикувани до момента в литературата. Въпреки продължителното използване на БФ, не са установени случаи на БАОНЧ при деца и млади пациенти (до 24 год.) (61, 149).

2. Основна диагноза на болните

Констатации въз основа на резултатите

1. Основна диагноза злокачествено заболяване установихме при значително по-висок дял - 40 (90,9%)
2. С основно заболяване остеопороза са 4 пациента (9,1%).

Анализът на данните показва, че разликата в основното заболяване е статистически значима (K-S $d=0,53180$, $p<0,01$). Следователно, основна диагноза на

болния злокачествено заболяване, е рисков фактор за развитие на БАОНЧ, в сравнение с основно заболяване остеопороза.

Нашите данни се доближават до тези, публикувани в литературата до момента.

Според редица автори честотата на поява на БАОНЧ е значително по-висока при пациенти, които провеждат терапия с БФ поради основно заболяване мултиплен миелом, карцином на простатата, карцином на гърдата (20, 112, 258). Пациентите, лекувани по повод доброкачествени костни заболявания като остеопороза, *osteogenesis imperfecta* показват относително ниска честота на БАОНЧ. Това може да се дължи на липсата на онкологично лечение и на факта, че относително ниска кумулативна доза на БФ е достатъчна за постигането на терапевтичен ефект (149, 215).

В популацията от пациенти с остеопороза, честотата на ОНЧ се оценява на 0,001% до 0,01%, малко по-висока от честотата в общата популация (124).

AAOMS през 2014г. предлагат да бъдат отчитани два параметъра при интерпретирането на очакваната честота на МАОНЧ: индикациите за терапията и типовете лечение. Терапевтичните индикации са групирани в два категории: остеопороза и остеопения или злокачествен процес. Авторите достигат до извода, че в сравнение с пациентите със злокачествено заболяване, рискът от ОНЧ при пациенти с остеопороза, подложени на терапия с антирезорбтивни медикаменти, е около 100 пъти по-малка (199).

3. Вид на въвеждания БФ

Констатации въз основа на резултатите

1. Най-голям процент -72,7% от пациентите са на терапия със Золедронова киселина
2. Висок е и процентът на Золедронова киселина, комбинирана с друг БФ - 15,8%
3. Ибандронова киселина са приемали 4,5% от пациентите
4. Алендронава и Ибандронова киселина са приемали 4,5% от пациентите
5. Най-нисък е процентът на болните лекувани с Памидронова киселина -2,2%.

Това процентно разпределение е близко до резултатите, публикувани в литературата.

Според *Voonyarakorn et al.* видът на приемания БФ може да играе роля при появата на БАОНЧ (37). С увеличаване на потенциала на действие на БФ, се увеличава и рискът от развитие на БАОНЧ. В най-голям брой от докладваните случаи на пациенти с БАОНЧ,

приеманите БФ са Zoledronat (37, 5, 182, 189), Pamidronate (i.v.)(5) и Alendronate (p.o.) (152).

Други проучвания показват, че пациентите, които някога са получавали золедронат, са имали 4,5-28-кратно увеличение на относителния риск за развитие на БАОНЧ (20, 132, 112).

Otto et al. съобщават следното процентно разпределение, в зависимост от използвания БФ-с най-голяма честота- Zoledronat (47.6%), Zoledronat, комбиниран с друг БФ (24.6%), i.v. адмиснистриран Pamidronate (15.1%), i.v. Ibandronate (7.1%), 5.6%-комбинация от интравенозни БФ, 3.2%- перорални БФ- Risedronate и Alendronate (182).

Според изследване на Sook-Bin Woo 94% от пациентите, развили БАОНЧ са били на терапия с Pamidronate и Zoledronic acid (265). При нас този процент достига 92,9%. При сравнение на БФ, въведени венозно, този с най-силен потенциал на действие, Zoledronat, е по-често асоцииран с появата на БАОНЧ, в сравнение с този с по-нисък потенциал- Pamidronate (59, 156).

Според нашите резултати с най-голям риск за развитие на БФ е прием на Zoledronat (72,7%), следван от Zoledronat, комбинирана с друг БФ (15,8%), Ибандронова киселина (4,5%), Алендронова и Ибандронова киселина (4,5%), Памидронова киселина (2,2%) ($p < 0.01$).

4. Начин на въвеждане на БФ

Констатации въз основа на резултатите

1. В значително по-голям процент от случаите БФ е въвеждан интравенозно-при 40 болни (90,1%), в сравнение с 4 от пациентите (9,1%), при които БФ е въвеждан перорално.

2. Следователно интравенозният прием на БФ доминира значително над пероралния прием и е рисков фактор за развитие на БАОНЧ ($p < 0.01$).

Получените от нас резултати са близки с тези, описани в литературата. Otto et al. установяват, че 96.8% от изследваните от тях пациенти с БАОНЧ имат клинична история за интравенозен прием на БФ, като само 3.2% са приемали БФ перорално (182).

Редица автори съобщават честота на интравенозен прием на БФ при пациенти с БАОНЧ, близка до установената в нашето изследване- честота, по-висока от 90% (102, 270, 129, 193). Това най-вероятно се дължи на факта, че бионаличността на производните на интравенозните БФ в организма е приблизително 100 пъти по-висока от тази на пероралните БФ (28).

Според други автори двата рисков фактора с най-голямо значение за развитие на БАОНЧ са интравенозното въвеждане на БФ и дентоалвеоларни процедури (198, 189).

5. Продължителност на прием на БФ

Констатации въз основа на резултатите

1. Максималната стойност на продължителността на прием на БФ в нашето проучване е 108 месеца,
2. Минималната стойност на продължителността на прием на БФ е 8 месеца,
3. Средната стойност е 41,75 месеца, със стандартна девиация 27,1 месеца

Редица автори установяват, че приемът на БФ за дълъг период от време е свързан с повишен риск за развитие на БАОНЧ.

В свое проучване Kos установява средна продължителност на прием на БФ -34 месеца (131), а Vamias et al. 35 месеца (20), която е по-ниска, в сравнение с нашите резултати (41,75 месеца).

Migliorati et al. също установяват по-ниска средна продължителност на i.v. прием на БФ, при която се развива БАОНЧ, от 25 месеца (163), в сравнение с нашето проучване.

Yoshiga et al. изследват 52 пациента и установяват, че средната продължителност на приложението на БФ до появата на БАОНЧ е 41,6 месеца, както и в нашето изследване (274).

Проучване на Otto S. et al. показва, че средната продължителност на периода от започване на БФ терапия до поставянето на диагнозата БАОНЧ е 38.9 месеца (182), стойности близки до нашето изследване.

Според Marx et al. най-критичният фактор за развитие на БАОНЧ при пациенти приемащи перорални БФ е продължителността на приема. Той определя като критична за развитие на БАОНЧ, продължителност на приема над 3 години (155).

Ние установихме по-голяма стойност на минималната продължителност на прием на БФ, която води до развитието на БАОНЧ, в сравнение с Vahtsevanos et al., според който развитието на БАОНЧ е с много малка вероятност, ако приемът на БФ е по-кратък от 6 месеца (250).

Други автори установяват по-голяма стойност на минималната продължителност на прием на БФ, при която се развива БАОНЧ- 12 месеца (131) и 13 месеца (20), в сравнение с нашите резултати (8 месеца).

6. Наличие на предшестваща хирургична интервенция или механична травма

Констатации въз основа на резултатите

1. Провеждането на дентоалвеоларна хирургична интервенция е рисков фактор за развитие на БАОНЧ. При 88,6% от пациентите е проведена дентоалвеоларна хирургична интервенция (екстракция на зъб или поставяне на дентален имплантат), а при 11,4% от пациентите е налице механична травма от сменяема протеза.

Нашите резултати са близки с тези на Hess L. et al., които установяват, че 88,9% от пациентите, приемащи перорални БФ, съобщават за дентална процедура, предшестваща изязвата на БАОНЧ (102).

Други автори установяват по-нисък процент (данните варират между 50-77%) на развитие на БАОНЧ след проведена дентоалвеоларна хирургична интервенция:

Boonyarakorn et al установяват спонтанно възникване на БАОНЧ при 23% от изследваните от тях пациенти на интравенозна БФ терапия, и в останалите 77%-развитие на БАОНЧ след зъбна екстракция (37). Според Kos този процент достига 78% (131).

Sven Otto et al. съобщават, че честотата на денталните процедури, предшестващи развитието на БАОНЧ, е 63.6% (включващи зъбни екстракции или екстракции, комбинирани с ендодонтски или периодонтални процедури, или декубитални наранявания (182).

Друго изследване, включващо пациенти, приемащи перорални БФ, показва, че 50% от случаите на БАОНЧ възникват спонтанно, останалите 50%- в следствие на дентална процедура-40% след зъбна екстракция, 6,7%- след поставяне на дентален имплантат и 3,3%-след вземане на палатинален съединително-тъканен графт (155).

Според AAOMS дентоалвеоларната хирургична интервенция е главен рисков фактор за развитие на МАОНЧ, цитирайки проучвания с проведена зъбна екстракция при 52-61% от пациенти с МАОНЧ. При липса на достатъчно данни, комитетът счита, че рискът от ОНЧ след поставяне на зъбни имплантанти и ендодонтски или пародонтални процедури, които изискват експозиция и манипулация на костта, е сравним с риска, свързан с изваждането на зъб (199).

Според друго изследване съществува правдоподобна връзка между зъбните екстракции и развитието на БАОНЧ при онкоболни пациенти (249).

С оглед на изложените факти възниква въпросът дали приемът на БФ сам по себе си е достатъчно условие за развитие на БАОНЧ. Въпреки, че некротата може да възникне спонтанно, в по-големия процент от случаите тя е свързана с травма от дентоалвеоларна хирургична интервенция (88,6% в нашето изследване) или механична травма от сменяема протеза (11,4% в настоящото проучване). Редица автори повдигат въпроса за ролята на инфекцията в патогенезата на БАОНЧ (18, 110), но най-вероятно тя не води до развитието на заболяването, ако липсва оголена кост. Откриването на алвеоларната кост

при дентоалвеоларната хирургична интервенция води до създаване на отворена врата за микроорганизмите, бактериална инвазия и развитие на инфекция. Това може да обясни установената от нас взаимовръзка между БАОНЧ и денталните хирургични интервенции.

7. Давност на хирургичната интервенция

Констатации въз основа на резултатите

1. Минималната стойност на времето, от провеждането на хирургичната намеса до клиничната изява на БАОНЧ е 2 месеца,
2. Максималната стойност на ДХИ е 36 месеца,
3. Средната стойност е 8 месеца, при стандартна девиация от 8,319.

Средната стойност от 8 месеца, която установихме в нашето проучване е по-голяма от тази, публикувана от някои автори до момента. Woo (265) установява времеви интервал от 1 до 3 месеца между настъпването на рисковото събитие (екстракция на зъб, лезии поради нестабилна протеза) и постъпването на пациента в специализирано отделение, поради поява на симптоматика (болка).

Ретроспективно проучване, проведено през 2015 г. върху група от 72 пациента в Мюнхен, открива интервал от време от 4-6 месеца между отключващото събитие и остеонекрозата (183).

Lesclous et al. установяват, че интервалът между хирургичната намеса и поставянето на диагнозата ОНЧ варира от 2 до 6 месеца (145).

Други автори публикуват резултати, близки до нашите. Проучване, проведено в Китай върху пациентки, страдащи от карцином на млечната жлеза с костни метастази, подложени на лечение със золедронова киселина, показва средно 8,58 месеца между екстракцията на зъба и появата на остеонекроза (91).

II. Обсъждане по втора задача

1. **Локализация на БАОНЧ (в зависимост от това коя от челюстните кости е засегната-мандибула, максила или и двете).**

Констатации въз основа на резултатите

1. С най-голяма честота на засягане е долната челюст - 63,6%
2. Горната челюст е засегната при 27,3% от пациентите с БАОНЧ.
3. С най-ниска честота е едновременното засягане на горната и долната челюсти - 9,1%.

Нашите резултати са сходни с тези от изследванията, публикувани в литературата, като в най-висок процент е засегната мандибулата, следвана от максилата и най-рядко е засягането на двете челюсти едновременно.

Ruggiero et al изследват 63 пациенти с БАОНЧ и установяват, че в 63% е засегната долната и в 38% - горната челюст (201). В друго свое изследване той съобщава, че съотношението между честотата на засягане на мандибулата към честотата на засягане на максилата е 2:1 (197).

Marx et al. изследват 119 пациента и съобщават за следното разпределение: 68.1% мандибула, 27.7% максила, 4.2% в двете челюсти (156).

Sook-Bin Woo et al обобщават 368 публикувани случая на БАОНЧ, при които е засегната горната челюст в 65%, долната-26% и двете челюсти-9% (265).

Boonyarakorn et al. съобщават, че в 59% от случаите е засегната долната челюст, в 27%-горната и в 14%- и двете челюсти (37).

Otto et al установяват следното честотно разпределение по отношение локализацията на БАОНЧ-в 70.6% е засегната мандибулата, в 18.3%-максилата и в 11.1%-двете челюсти (182).

В изследване на Lesclous et al. 54% от случаите на ОНЧ се проявяват в мандибулата, 43%- в максилата и 3% в двете челюсти (145).

В цитираната литература честотата на засягане на долната челюст е от 59-70,6%, за горната челюст честотата се движи от 18,3-38% и засягане на двете челюсти е наблюдавано при 4,2-14%, които резултати са близки до нашето изследване.

Костният обмен в алвеоларните кости е засилен (256, 206), което води до по-голяма вероятност за инкорпориране на БФ в тяхната структура, в сравнение с останалите скелетни кости (192). Счита се, че костният метаболизъм в алвеоларната кост е по-засилен от този на дългите кости (~10 пъти по-голям от този на тибията и 3-5 пъти по-висок от този на долния ръб на долната челюст), което го прави по-податлив на агенти, засягащи ремоделирането (154).

С това, както и наличието на зъби, в тези кости, които могат да са входна врата за инфекция може да бъде обяснено изключителното засягане на горната и долната челюсти от БАОНЧ. Освен това устната лигавица е тънка и податлива на наранявания, причинени например от протези.

В съответствие с описаните в литературата проучвания, ние открихме, че BRONJ най-често засяга долната челюст. Това е така, защото долната челюст, подобно на други кости като бедрената кост, е заобиколена от кортикална кост, но зъбите, разполагащи се в тази кост, осигуряват на микроорганизмите път за проникване от периодонталното

пространство към костния мозък. Възможно обяснение за преимущественото засягане на мандибулата е, че максилата има обилно кръвоснабдяване, което е по-голямо, отколкото в долната челюст. Резултатите от друго изследване с помощта на метода костна сцинтиграфия показват, че костният метаболизъм на интактната долна челюст се повлиява от дългосрочно приложение на БФ (177).

2. Локализация на БАОНЧ (в зависимост от това, кой участък от челюстните кости е засегнат-фронтален, дистален или и двата).

Констатации, въз основа на резултатите

1. Най-често БАОНЧ засяга дисталните участъци на челюстите (в 77,3% от случаите)
2. Фронталният участък е засегнат в 13,6%
3. Най-рядко е засягането едновременно на фронталния и дисталния участъци на челюстните кости (при 9,1% от случаите).

Данните от литературата се припокриват с нашите резултати.

По отношение на засегнатия от БАОНЧ участък, Otto et al. установяват, че предилекционни места за развитие на БАОНЧ са моларните и премоларните области на двете челюсти (182).

Според изследване на Thumbigere-Math et al. дисталните отдели на мандибулата са сочени като най-често засегнатата област от БАОНЧ (56%) (241).

Marx et al. установяват, че най-често засегнатият регион е дисталният отдел на мандибулата, в областта на моларите (65.5%), следван от дисталния отдел на максилата (22,7%) (156).

Засиленото натрупване на БФ в челюстните кости, както и по-големите механични сили, на които са подложени тези кости може да обясни защо дисталните участъци на максилата и мандибулата (които са изложени на най-големи сили на натоврване), са по-често засегнати (265). Структурата и кръвоснабдяването на челюстните кости в тези участъци (по-плътна компактна кост, по-малко спонгиоза, по-малко на брой кръвоносни съдове) може би също имат значение за по-честото засягане на дисталните участъци от БАОНЧ.

3. Стадий на БАОНЧ, в момента, в който пациентите са диагностицирани

Констатации, въз основа на резултатите

1. Най-голям процент от пациентите-75% са диагностицирани във II стадий на заболяването.

2. В III стадий са диагностицирани 13,6% от пациентите
3. В I стадий са 9,1% от пациентите
4. Едва 2,3% са диагностицирани в 0 стадий

Нашите резултати са сходни с тези, описани в литературата.

Filleul et al. анализират данните на 2400 случая на БАОНЧ, като публикуват информация за стадирането на 572 пациента. От тях, както и в нашето изследване, в най-голям процент от случаите -66% пациентите са в стадий II, следвани от 18% от пациентите в стадий III и 16% са в стадий I (76).

В изследване на Shibahara et al. включващо 4,797 пациента резултатите са близки- 61,4% от изследваните пациенти са в стадий II, но по-голям е процентът на пациентите в стадий I (20,7%), сравнен с тези в стадий III (16,8%) (221).

Wutzl et al. също публикуват разпределение, близко до нашето- 61,2% от пациентите са в стадий II, 22,5%- в стадий III и 16,3%-в стадий I (266).

Graziani et al. установяват най- висока честота на пациентите в стадий II - 60%, следвани от тези в стадий I с 28% и в стадий III са 12% от изследваните от тях 374 пациента (89).

Andriani et al. изследват 55 пациента на бисфосфонатна терапия и получават резултати, близки до нашите-в най-висок процент са пациентите, диагностицирани в стадий II-83.8%, следвани от тези в стадий III - 9% и на последно място са пациентите в стадий I - 7.3% (12).

Един от основните клинични симптоми на БАОНЧ е наличието на оголена невитална кост (153, 265, 198, 182). Той може да е предшестван от неопределена болка или дискомфорт в засегнатата област (153, 198, 182). Възпаление и насложена инфекция се наблюдават при напреднали случаи и са водещите причини за симптоматичните изяви на БАОНЧ (69, 182).

Според нашето изследване именно при симптоматичните изяви на болестта (оголена некротична кост, съпътствана от болка, супурация и дискомфорт в засегнатата област) пациентите търсят помощ и са диагностицирани (75% във II и 13,6% в IIIти стадий). Това разпределение ни показва, че много малък процент от пациентите търсят помощ в ранните стадии на заболяването, което говори за недостатъчна информираност и непознаване на ранните симптоми на БАОНЧ от пациентите.

Както в нашето проучване, така и в литературата, най-голям брой от пациентите са диагностицирани в стадий II. Това е стадият, в който се проявяват по-голямата част от клиничните симптоми - наличие на оголена некротична кост или фистула при

сондирането на която се достига до кост, свързана с инфекция, съпътствана от болка и еритем в областта на оголената кост с или без дренаж на гноен ексудат (199).

4. Рентгенографска находка.

Констатации, въз основа на резултатите

1. Остеолиза и остеосклероза открихме рентгенографски в значително по-висок процент - 70,5% от пациентите
2. Формиран секвестър, заедно с остеосклероза и остеолиза се наблюдава рентгенографски в 29,5% от случаите.

Най-често откриваните рентгенографски находки са костна склероза и остеолиза, подобно на други проучвания (244, 233).

Simpiore et al. установяват по-висок процент на случаите с формиран костен секвестър (52.4%), в сравнение с нашите резултати. Остеосклероза наблюдават едва при 28.6% от пациентите (227).

Наличието на остеосклероза в клинично симптоматични области на челюстите е описано като честа томографска находка, както при начални, така и при напреднали форми на остеонекроза (25, 257).

Освен склероза, остеолизата и образуването на секвестри са били чести находки в стадий I и II, и много често срещани в стадий III на БАОНЧ (257, 262). Според други автори тези добре разпознати томографски характеристики са свързани главно с напреднали стадии на това заболяване, където формирането на секвестър и периостална реакция преобладават (25, 92, 235, 165).

III. Обсъждане по трета задача

1. Проведено лечение - хирургично и медикаментозно

Констатации въз основа на резултатите

1. При 15 (34,1%) от пациентите не е проведено хирургично лечение
2. При 13 (29,5%) от пациентите е приложена секвестректомия
3. При 16 пациента (36,4%) е извършен хирургичен дебридмънт.
4. По-висок процент от пациентите- 29 (65,9%) са лекувани хирургично и медикаментозно, в сравнение с 15 (34,1%), при които е приложено само медикаментозно лечение.

2. Развитие на заболяването (БАОНЧ) след 1 месец.

Констатации въз основа на резултатите

1. На първо място с най-висок процент - при 26 (43%) от болните има *стационариране* на заболяването
2. На второ място следват пациентите при които се наблюдава *клинично подобрене* на заболяването - 15 (34,1%) от пациентите,
3. На трето място при 2 от пациентите (4,5%) има *прогресия* на заболяването
4. На последно място - само при 1 пациент (2,3%)- *ремисия*.

3. Развитие на заболяването (БАОНЧ) след 6 месеца.

Констатации въз основа на резултатите

1. Най-често се наблюдава *стационариране* - при 20 (45,5%) от изследваните пациенти,
2. на второ място са пациентите с *клинично подобрене* - при 11 (25%) от пациентите,
3. *прогресия* - при 7 (15,9%) от пациентите и
4. *ремисия* при 6 (13,6%), заемат трето и четвърто място с близък процент на разпределение.

Получените от нас резултати по отношение на ремисията на заболяването са с много по-ниски стойности, в сравнение с публикуваните резултати в литературата.

Hayashida et al. съобщават, че оздравителен процес е постигнат при висок процент от пациентите, подложени на хирургично лечение - излекувани са 76,7% от 361 пациенти с БАОНЧ във II стадий, лекувани хирургично, но само при 25,2% от пациентите, лекувани консервативно настъпва оздравителен процес (100).

В литературата консервативното лечение на БАОНЧ е описано като частично успешно, като се съобщава за оздравителен процес само в 50% от случаите, особено в стадии 2 и 3 (175, 185, 76, 110). В сравнение с него, при хирургичното лечение са описани благоприятни резултати при повече от 80% от пациентите (230, 40, 263, 219).

Eguchi et al. докладват, че хирургичното лечение е било успешно при 89,3% от пациентите, в сравнение с пациентите, лекувани консервативно-само при 33,3% от тях се наблюдава излекуване (63).

Сравнението между резултатите от различни терапии обаче е сложно, поради мултифакторността на това заболяване и липсата на хомогенност в изследваните групи по отношение на тези фактори.

4. Изход от лечението на Iви и бти месец при секвестректомия.

Констатации въз основа на резултатите

На първия месец от лечението

1. Най-висок дял заемат пациентите, при които наблюдаваме **регресия** на заболяването- 76,9% (10 пациента).
2. **Стационаране**-на второ място, със значително по-нисък процент-15,4% (2 от болните)
3. **Прогресия** на заболяването има при един пациент (7,7%)
4. **Ремисия** на заболяването не се наблюдава при нито един от изследваните пациенти.

На бти месец от лечението

1. на първо място, с най-висок процент са пациентите, при които настъпва **ремисия** на заболяването - 46,2% (6 пациента),
2. на второ място са пациентите, при които настъпва **регресия**-38,5% (5 пациента),
3. при еднакъв брой пациенти (един) наблюдаваме **стационаране** (7,7%) и **прогресия** (7,7%) на заболяването.
4. При метод на лечение секвестретолия при сравнение на резултатите от лечението на първи и шести месец от прилагането му, статистически значима разлика ($p=0,0236<0,05$) има при изход от лечението регресия-установи се статистически значимо намаление на броя на пациентите на бтия месец, в сравнение с тези в първи месец.
5. Статистически значима е и разликата по отношение на изход на лечението ремисия ($p=0,0008<0,05$) - наблюдава се значително увеличаване на броя на болните с изход на лечението ремисия на бти месец, в сравнение с този, установен на 1ви месец от приложеното лечение.
6. Не се установи статистически значима разлика по отношение на изход на лечението стационаране ($p=0,2696>0,05$) и прогресия ($p=0,5>0,05$) на първия и шестия месец при прилагане на метод на лечение секвестретолия.

В литературата описаните резултати от лечението с метода секвестретолия се различават от нашите, като оздравителен процес се наблюдава при значително по-висок процент от пациентите.

Ferlito et al. прилагат метода при 94 пациента и постигат оздравителен процес при 100% от оперираните болни (74). Junquera et al. получават същите резултати-ремисия при 100 % от пациентите, на които са приложили секвестретолия (116).

Hoefler et al. постигат оздравителен процес при 70% от оперираните от тях 46 пациента с метода секвестректомия (105).

Andriani et al. установяват излекуване на пациентите в 66,6% от случаите, клинично подобрене при 16,7% и прогресия или без промяна на заболяването при 16,7% от изследваните от тях пациенти, при които прилагат метода секвестректомия, комбинирана с антибиотично лечение (12).

Близки до нашите резултати получават Wultz et al., които постигат оздравителен процес при 58,5% от изследваните от тях пациенти след секвестректомия (267).

Имайки предвид резултатите от публикациите, включени в нашия преглед, успеваемостта на хирургичното лечение на BRONJ варира между 58,5-100%. Тази разлика в резултатите може да бъде обяснена с различните хирургични техники, липсата на хомогенност по отношение на придружаващите характеристики и рискови фактори на изследваните пациенти (тип на БФ; продължителност на терапията с БФ; наличие на допълнителни рискови фактори и локализация на лезиите), липсата на добре дефинирани критерии за успех и проведените допълнителни лечения (антибиотици, антисептици). Освен това, за да се улеснят бъдещите изследвания по тази тема, би било особено важно да се унифицират критериите за успех.

5. Изход от лечението на 1ви и 6ти месец при дебридмънт.

Констатации въз основа на резултатите

На първия месец от лечението

1. Най-висок процент (62,5%, 10 пациента) заема **стационаране** като изход от лечението
2. Със значително по-нисък процент е **регресия** (25%, 4 от пациентите)
3. Последните две места се заемат от **прогресия** (6,3%) и **ремисия** (6,3%) при един от пациентите.

На шестия месец от лечението

1. Най-висок дял заемат пациентите, при които наблюдаваме стационаране-50% (при 8 от пациентите)
2. На второ място са пациентите, при които настъпва регресия-31,3% (5 пациента),
3. На трето място се нареждат пациентите с прогресия на заболяването-12,5% (2 от пациентите)

4. На последно място са пациентите, при които наблюдаваме ремисия-6,3% (един пациент).
5. При прилагане на метод на лечение дебридмънт не се установи статистически значима разлика по отношение на изход на лечението регресия ($p=0,3475>0,05$), стационаране ($p=0,238>0,05$), прогресия ($0,2721>0,05$) и ремисия ($p=0,5>0,05$) на първия и шестия месец от проведеното лечение.

Резултатите, публикувани в литературата по отношение на изхода от този метод на лечение се различават значително от нашите. Редица автори подчертават важната роля на дебридмана в концепцията за лечение на БАОНЧ, като показват обща успеваемост в диапазон от 50–100% (37, 70, 5, 230). И в този случай липсата на добре дефинирани критерии за успех на лечението оказва влияние върху голямата разлика в резултатите, публикувани в литературата.

Graziani et al. изследват 374 пациенти, при 65,4% прилагат метода дебридман и постигат ремисия в 49% от случаите (89).

Andriani et al. постигат оздравителен процес при 45,5% от изследваните от тях пациенти, подобрение при 40,9% и прогресия или без промяна има при 13,6% от болните (12).

6. Изход от лечението на 1ви и 6ти месец при медикаментозно лечение.

Констатации въз основа на резултатите

На първия месец от приложеното лечение

1. **Стационаране** се наблюдава при най-висок процент (86,7%) от изследваните от нас пациенти (при 13 от пациентите).
2. Значително по-ниско процентно разпределение се наблюдава по отношение на **регресия**-6,7% (1 пациент) и **прогресия**-6,7% на заболяването.
3. **Ремисия** не настъпва при нито един от изследваните от нас пациенти.

На шестия месец от приложеното лечение

1. Първо място по разпределение на **стационаране** на заболяването-73,3% (11 пациента)
2. **Прогресия** на БАОНЧ заема второ място с 20% (3 пациенти)
3. На трето място е **регресия**-6,7% (при един от пациентите).
4. При никой от изследваните от нас пациенти не настъпва **ремисия**.
5. По отношение на метода медикаментозно лечение не установихме статистически значима разлика по отношение на изход на лечението регресия ($p=0,5>0,05$),

стациониране ($p=0,1806>0,05$), прогресия ($0,1414>0,05$) и ремисия ($p=0,5>0,05$) на първия и шестия месец от проведеното лечение.

Ние не установихме ремисия при нито един от пациентите, при които е приложено само медикаментозно лечение. Други автори публикуват резултати, според които при 10,5% от лекуваните от тях пациенти е настъпил оздравителен процес, подобрене при 52,6% и при 39,6% няма подобрене или се наблюдава прогресия на заболяването (12). Трети автори публикуват резултати с много по-висок процент на успеваемост на медикаментозното лечение на БАОНЧ-от 33,3% (116, 151) до 84,6% (81) и 91,5% (170). В тези изследвания, обаче, прави впечатление малкият брой наблюдавани пациенти (20-26, под статистически необходимия брой за достоверност на резултатите).

Рутинната употреба на антибиотици (както предоперативни, така и следоперативни) и антисептични разтвори за уста обикновено с хлорхексидин диглюконат 0,2% се препоръчва от по-голямата част от авторите. Бактериите играят важна роля във физиопатологията на БАОНЧ и изглежда са пряко включени в развитието на некротични лезии и в инхибирането на епителната регенерация върху оголената кост (166). След като се развият обширни лезии на челюстните кости, системните антибиотици не могат да достигнат до засегнатата област, вероятно поради липсата на васкуларизация. Всъщност Junquera et al. заключават, че пациентите с БАОНЧ в напреднал стадий няма да се подобрят, когато се лекуват само с антибиотици, тъй като ще настъпи прогресия на лезиите (116). Въпреки това, изглежда, че консервативното лечение е ефективно в началните стадии на заболяването (стадий 0 и стадий I). Nicolau-Galitis et al. (170) и Fortuna et al. (81) постигат респективно 91,5% и 84,6% успеваемост с този подход.

От нашия опит установяваме, че антибиотичното лечение е недостатъчно за постигане на ремисия при пациентите, но може да постигне стационаране на заболяването и да се използва като симптоматично лечение за повлияване на симптомите при екзацербация.

7. Сравнение на изхода от лечебните методи Секвестректомия и Дебридмънт+Медикаментозно лечение на 1ви и 6ти месец

Констатации въз основа на резултатите

Изход от лечението на първи месец

1. При групите Секвестректомия и Дебридмънт+Медикаментозно лечение, установихме статистически значима разлика по отношение на изход от лечението **регресия** ($p=0,0001<0,05$) и **стациониране** ($p=0,0002<0,05$).
2. По отношение на изход от лечението **прогресия** ($p=0,4409>0,05$) и **ремисия** ($p=0,2562>0,05$) не се намери статистически значима разлика.
3. При групата Секвестректомия, в значително по-висок процент от пациентите се установява регресия на заболяването (76,9%), в сравнение с регресия при групата медикаментозно+дебридмънт (16,1%).
4. Стациониране като изход от лечението на първи месец преобладава при групата медикаментозно+дебридмънт (74,2%), значително повече, в сравнение със стационаране при другата изследвана от нас група (Секвестректомия-15,4%).
5. По отношение на прогресията като резултат от лечението на БАОНЧ, резултатите при двете сравнявани групи са близки-6,5% при групата медикаментозно+дебридмънт и 7,7% при групата Секвестректомия.
6. Близки са и резултатите без статистически значима разлика и по отношение на изход от лечението на първи месец ремисия 3,2% при групата медикаментозно+дебридмънт и 0% при групата Секвестректомия.

Изход от лечението на шести месец

1. Статистически значима разлика се установи по отношение на изход от лечението **ремисия** ($p=0,0002<0,05$) и **стациониране** ($p=0,0008<0,05$).
2. Статистически значима разлика между двете сравнявани групи липсва при изход от лечението **прогресия** ($p=0,2284>0,05$) и **регресия** ($p=0,0909>0,05$).
3. Стациониране преобладава при групата медикаментозно+дебридмънт (77,4%), значително повече, в сравнение със стационаране при другата изследвана от нас група (Секвестректомия-7,7%).
4. При значително по-висок процент от пациентите от групата Секвестректомия се установява ремисия на заболяването (46,2%), в сравнение с ремисия при групата медикаментозно+дебридмънт (3,2%).
5. Пациентите с регресия като изход от заболяването са в по-висок процент при групата на Секвестректомия (38,5%), в сравнение с тези от групата медикаментозно+дебридмънт (19,3%).
6. По отношение на прогресията като резултат от лечението на БАОНЧ, резултатите при двете сравнявани групи са както следва: 16,1% при групата медикаментозно+дебридмънт и 7,7% при групата Секвестректомия.

Ние приемаме за успешно лечението при което се установява ремисия на заболяването за дългосрочен период (на бтия месец от лечението). Сравнявайки двете групи, установяваме десетократно по-висок процент на болните, при които се постига ремисия в групата, на която е приложен метод на лечение Секвестректомия, спрямо тези, при които е приложен консервативен метод на лечение (медикаментозно+дебриджмент).

Регресия (преминаване в по-нисък стадий на БАОНЧ) също можем да приемем за положителен резултат като изход от заболяването, но не наблюдаваме пълно излекуване на пациентите при преглед на бтия месец. Отново методът Секвестректомия е с два пъти по-висок резултат, спрямо медикаментозно+дебриджмент.

Регресия и стационаране на заболяването можем да приемем на неуспех в лечението. От процентното разпределение, виждаме, че тези два изхода от лечението значително преобладават при консервативните методи на лечение - в групата медикаментозно+дебриджмент-два пъти повече по отношение на прогресия на заболяването и десетократно по-висок резултат, по отношение на стационаране, като изход от лечението.

Лечебните стратегии на БАОНЧ са противоречиви, особено при ранен стадий на заболяването. AAOMS представи критерии за стадиране на заболяването и методи за лечение в American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw, публикуван през 2014 г. Когато се лекуват пациенти в I и II стадии, те препоръчват консервативно лечение - прием на антибиотици и жабурене с 0,12% хлорхексидин. Когато има опасения относно колонизацията на бактериите, поради образуването на секвестри, се препоръчва хирургична процедура за тяхното селективно отстраняване (199). Много автори, които са съгласни с препоръките за лечение на AAOMS, публикуват доказателства за ефективността на консервативното лечение (199, 234, 254, 263, 273).

Голям брой автори, обаче, напоследък подкрепят положителния ефект от резекцията на засегнатата област, който се очаква бързо да облекчи симптомите (45, 254, 64, 100, 80).

Hayashida et al. съобщава, че оздравителен процес е постигнат при висок процент от пациентите, подложени на хирургично лечение - излекувани са 76,7% от 361 пациенти с БАОНЧ във II стадий, лекувани хирургично, но само при 25,2% от пациентите, лекувани консервативно настъпва оздравителен процес (100).

Eguchi et al. докладват, че хирургичното лечение е било успешно при 89,3% от пациентите, в сравнение с пациентите, лекувани консервативно-само при 33,3% от тях се наблюдава излекуване (63).

IV. Обсъждане по четвърта задача

1. Зависимост между продължителност на прием на БФ и изход от лечението на 1ви и 6ти месеци.

Констатации въз основа на резултатите

- С нарастване на продължителността на прием на БФ, нараства и вероятността за прогресия на заболяването, установена при преглед на пациента, както на първия, така и на шестия месец след приложеното лечение.

Нашите резултати са сходни с резултатите на други автори, публикувани в литературата до момента. Според Choi et al. и AAOMS факторите, за които е най-добре известно, че са свързани с резултатите от лечението с MRONJ, са продължителността на употребата на антиангиогенни или антирезорбтивни агенти и видът на лекарственото средство (199, 45).

Подробности за начините, по които лекарствата оказват влияние върху честотата на MRONJ, са предоставени в American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw през 2014г. Като цяло честотата на MRONJ се увеличава с увеличаване на продължителността на приложението на лекарствения препарат. (199)

2. Зависимост между факторите ДДХ (давност на дентоалвеоларната хирургична интервенция) и изход от лечението, установен 1 и 6 месеца след него.

Констатации въз основа на резултатите

- С нарастване на стойностите на ДДХ расте вероятността за прогресия на БАОНЧ, както на първия, така и на шестия месец от приложеното лечение

При анализиране на получените от нас резултати установихме зависимост между факторите ДДХ (давност на дентоалвеоларната хирургична интервенция) и изход от лечението, установен 1 месец след него, както и между ДДХ (давност на дентоалвеоларната хирургична интервенция) и изход от лечението, установен 6 месеца след него. С увеличаване на времето, изминало от извършването на хирургичната намеса върху алвеоларната кост (екстракция или поставянето на дентален имплантат), до поставяне на диагнозата БАОНЧ, нараства вероятността за прогресия на заболяването на 1вия и на 6тия месец след поставяне на диагнозата. Не намерихме подобна зависимост в литературата.

3. Зависимост между фактор Възраст и изход от лечението, установен 1 и 6 месеца след него.

Констатации въз основа на резултатите

- Факторът възраст на пациента не е прогностичен фактор и не оказва влияние върху изхода от заболяването на 1вия и на 6тия месец.

Нашите резултати с сходни с тези на Nisi et al. (173), като не открихме никаква положителна корелация между влошаването на стадия на БАОНЧ и увеличаването на възрастта на пациента, за разлика от други доклади в литературата; т.е. повишен риск от BRONJ с увеличаване на възрастта на пациента (18, 111, 20, 125). Според Badros et al рискът от развитие на БАОНЧ се увеличава с всяка добавена година от проследяването на случаите и с увеличаване възрастта на пациентите (18).

Не открихме резултати, показващи зависимост между възрастта на пациента и изхода от лечението на БАОНЧ.

4. Зависимост между Давност на дентоалвеоларната хирургична интервенция и Рентгенографските данни при първа група пациенти (група пациенти, диагностицирани с БАОНЧ).

Констатации въз основа на резултатите

1. С увеличаване на времето, изминало от дентоалвеоларната хирургична интервенция до диагностицирането на заболяването, се увеличава вероятността за рентгенографска находка на остеолиза, остеосклероза и формиране на костен секвестър
2. С намаляване на средните стойности на този интервал се увеличава вероятността за рентгенографска находка остеолиза и остеосклероза.
3. Факторът давност на дентоалвеоларната хирургична интервенция може да бъде използван като прогностичен фактор за вероятността за формиране на костен секвестър

5. Зависимост между рентгенографската находка и продължителността на прием на БФ при първа група пациенти.

Констатации въз основа на резултатите

- С увеличаване на продължителността на прием на БФ, се увеличава вероятността за формиране на костен секвестър.

В литературата не открихме изследвания, засягащи зависимостта между рентгенографската находка и продължителността на прием на БФ, както и зависимостта между рентгенографската находка и давността на дентоалвеоларната хирургична интервенция.

Няколко автори достигат до извода, че прогресиралите форми на БАОНЧ могат да се проявят с повишена костна плътност, периостални реакции и костни секвестри и свързват стадия на БАОНЧ с вероятността за формиране на костен секвестър (278, 295).

Скорошно проучване показва, че получените при първичния преглед резултати от рентгенографското изследване на вътрешната структура на костните лезии са свързани с изхода от консервативното лечение на БАОНЧ. Времето, необходимо за излекуване при пациенти, при които има рентгенографска находка "костен секвестър" е по-малко и можем да очакваме по-благоприятно развитие на болестта. Рентгенографска находка "Склероза" и "Нормална кост" са свързани с лезии с по-продължителен оздравителен период (271).

Получените от нас резултати ни дават възможност да предвидим изхода от лечението на пациентите и да изберем подходящ лечебен метод спрямо продължителността на прием на БФ и давността на дентоалвеоларната хирургична интервенция.

6. Зависимост между Давност на дентоалвеоларната хирургична интервенция и стадий при първа група пациенти.

Констатации въз основа на резултатите

1. С увеличаване на средната стойност на Давност на дентоалвеоларната хирургична интервенция, се увеличава вероятността пациентът да е в трети стадий на заболяването
2. С намаляване на средната стойност на ДДХ се увеличава вероятността пациентът да е в 1 или 2 стадий на БАОНЧ.
3. Факторът Давност на дентоалвеоларната хирургична интервенция е прогностичен по отношение на стадия на заболяване на пациента.

В литературата открихме проучвания, които показват връзка между продължителността на лечение с БФ и вероятността за напреднал стадий (3 стадий) на пациента. Публикувани са резултати, които показват, че броят на пациентите в стадий 3 са значително по-високи при пациенти, лекувани за период по-дълъг от 5 години, както при ниски, така и при високи дози на БФ (169).

Не открихме изследвания, които свързват стадия, в който се намира пациентът с времето, изминало от дентоалвеоларната хирургична интервенция. Стадият, в който се намира пациентът е един от факторите, които вземаме под внимание при избора на лечебен метод. Получените от нас резултати могат да ни позволят да прогнозираме стадия, в който ще бъде пациентът и да ни помогне при избора на лечебна стратегия.

V. Обсъждане по пета задача

1. Възраст и пол на изследвания контингент

Констатации въз основа на резултатите:

1. Половото разпределение мъже:жени е 1:3.3, като разликата между половете е статистически значима ($p > 0.05$). При двамата пациента, развили БАОНЧ, половото разпределение е 1:1.
2. Най-голям брой от изследваните от нас пациенти са в групата на 61-70 годишните. И двамата пациента (100%), развили БАОНЧ след екстракцията са в тази група, със средна възраст 65,5 год. Не установихме случай на възраст под 30 години и над 91 години.

Някои автори съобщават за преимуществено засягане на пациенти от женски пол -73% (23), 87% (176) от всички изследвани пациенти с БАОНЧ. Според AAOMS по-големият процент на това усложнение при жените е по-вероятно отражение на основното заболяване, което налага прием на БФ (напр. остеопороза, карцином на гърда) (199).

Ние също смятаме, че по-големият процент на пациентите от женски пол и възрастовото разпределение е свързано с честотата на поява на основното заболяване, което налага приема на БФ в тези групи.

2. Основна диагноза на болните

Констатации въз основа на резултатите:

1. Основна диагноза злокачествено заболяване установихме при 14 (46,7%) пациента
2. Остеопороза установихме при 16 (53,3%) пациента
3. Злокачествено заболяване (мултиплем миелом) е основната диагноза и при двамата пациента, развили БАОНЧ (100%).

3. Вид на въвеждания БФ

Констатации въз основа на резултатите:

1. С най-висока честота въвежданият БФ е Золедронова киселина - при 17 (56,7%) от пациентите.
2. Второ място заема Ибандронова киселина - при 7 (23,3%) пациента.
3. Алендронава киселина са приемали 5 (16,7%) пациента
4. На последно място по разпределение са Алендронава +Ибандронова киселина при 1 (3,3%) от изследваните пациенти.
5. Золедронова киселина е БФ, приеман и от двамата пациента (100%), развили БАОНЧ

4. Начин на въвеждане на БФ

Констатации въз основа на резултатите:

1. БФ е въвеждан интравенозно при 17 болни (56.7%)
2. БФ е въвеждан перорално при 13 от пациентите (43.3%).
3. БФ е въвеждан интравенозно и при двамата пациента, развили БАОНЧ (100%).

5. Продължителност на прием на БФ

Констатации въз основа на резултатите:

1. Максимална стойност на продължителността на прием на БФ е 157 (в месеци),
2. Минимална стойност на продължителността на прием на БФ е 2 месеца,
3. Средната стойност на продължителността на прием на БФ е 42,23 месеца, със стандартна девиация 41,47 месеца.
4. Средната стойност на продължителността на прием на БФ при двамата пациента, развили БАОНЧ е 84 месеца, около два пъти по-висока от тази на пациентите от втора група

6. Наличие на БАОНЧ преди екстракцията.

Констатации въз основа на резултатите:

1. При 7 (23,3%) от пациентите има БАОНЧ, ангажираща друг квадрант преди екстракцията
2. При 23 (76,7%) от пациентите няма БАОНЧ преди екстракцията
3. БАОНЧ, ангажираща друг квадрант преди екстракцията има и при двамата пациенти, развили БАОНЧ (100%).

7. Диагноза на зъба, който подлежи на екстракция.

Констатации въз основа на резултатите:

1. Periodontitis chronica granulomatosa diffusa/localisata се установи в най- голям процент от случаите - 21 (70% от пациентите)
2. Parodontitis chronica generalisata при 7 от пациентите (23,3%)
3. Dens semiretinens - при 1 пациент (3,3%)
4. Cysta radicularis при 1 пациент (3,3%)
5. Parodontitis chronica generalisata е диагнозата, налагаща екстракция на зъби и при двамата пациенти, развили БАОНЧ след екстракцията (100%).

8. Челюст, на която са разположени зъбите, подлежащи на екстракция.

Констатации въз основа на резултатите:

1. Зъбите, подлежащи на екстракция са разположени на долната челюст при 8 пациента (26,7%)
2. При 17 пациента (56,7%) са разположени на горната челюст
3. При 5 пациента (16,7%) са екстрахираните зъби на долната и горната челюст.
4. При единия пациент (50%) са екстрахираните зъби на горната челюст, при другия (50%) зъбите са разположени на долната челюст

9. Участък на челюстта, на която са разположени зъбите, подлежащи на екстракция.

Констатации въз основа на резултатите:

1. С най-голям брой са екстрахираните зъби в дистален участък на челюстта - при 15 (50%).
2. При 9 от пациентите (30%) са екстрахираните зъби, разположени във фронтален и дистален участък на челюстта
3. При 6 от пациентите (20%) екстрахираните зъби са били във фронтален участък
4. И при двамата пациента (100%), развили БАОНЧ, екстрахираните зъби са разположени в дисталния участък.

10. Вид и продължителност на прием антибиотик за целите на антибиотичната профилактика.

Констатации въз основа на резултатите:

1. Значително по-голям процент-27 (90% от пациентите) са приемали антибиотик от групата на пеницилините.
2. 3 от пациентите (10%) са приемали линкозамид

3. По отношение на продължителността на прием на антибиотик, установихме средна стойност 14,7 дена, минимална продължителност на прием 14 дена и максимална - 21 дена.
4. И двамата пациенти (100%), развили БАОНЧ са приемали приемали антибиотик от групата на пеницилините със средна продължителност на приема 17,5 месеца.

В литературата рисковите фактори за развитие на БАОНЧ се разделят на три основни групи: 1) такива, свързани с приема на БФ 2) системни фактори и 3) локални рискови фактори (183). В настоящото проучване установихме, че при двамата пациента, при които се разви БАОНЧ по отношение на въвеждания БФ той е золедронова киселина, въведена интравенозно, с 84 месеца средна продължителност на въвеждане. По отношение на системните фактори при двамата пациента установихме основна диагноза злокачествено заболяване (мултиплен миелом), а вземайки предвид локалните рискови фактори при двамата пациента- диагнозата на екстрахираните зъби е Parodontitis chronica generalisata, пациентите имат развита БАОНЧ в друг квадрант, преди екстракцията и екстрахираните зъби са разположени в дистален участък на челюстта. Поради ограничения обем на извадката обаче, за да се направят окончателни заключения по отношение на ролята на различни потенциални рискови фактори, които се разглеждат в литературата, ще са необходими допълнителни проучвания, които включват по-голям брой пациенти.

10. Изход от лечението

Констатации въз основа на резултатите

1. Честотата на поява на БАОНЧ при приложения от нас протокол за екстракция е сравнително ниска-2 (6,7%) от изследваните от нас пациенти и 3 (3,8%) от екстрахираните от нас зъби

По-голямата част от пациентите понесоха добре операцията, оздравителният процес премина без смущения в заздравяването на екстракционната рана и липсваха оплаквания към момента на последния преглед. При двама пациенти се развиха усложнения в оздравителния процес на екстракционната рана.

Общият брой на екстрахираните зъби е 78. От тях при 75 (96,2%) настъпи оздравителен процес и при 3 зъба (3,8%) се разви БАОНЧ.

Първият пациент, при който се разви БАОНЧ е С.М.- мъж, на 62год. с основна диагноза мултиплен миелом. Провежда ежемесечно лечение със Зомета с интравенозно въвеждане от 60 месеца. Причината за екстракцията на зъби 16 и 26 (горна челюст,

дистален участък) е хроничен генерализиран пародонтит. Пациентът е с диагностицирана БАОНЧ в четвърти квадрант, дистален участък-II стадий.

Вторият пациент, при който се разви БАОНЧ е Д.С. -жена, на 69 години. Провежда ежемесечно интравенозно лечение със Зомета от 108 месеца за лечение на Мултиплен миелом. При нея бе проведена екстракция на зъб 45 (долна челюст, дистален участък), причината за екстракцията е хроничен генерализиран пародонтит. Пациентката е с диагностицирана БАОНЧ в трети квадрант дистален участък-II стадий.

След екстракцията на зъбите и при двамата пациенти е проведено антибиотично лечение с Аугментин 1г, 2г дневно, разделени на два приема, с продължителност 14 дни при първия пациент и 21 дни при втората пациентка. При контролните прегледи на първи и шести месец от екстракциите и на двамата пациента установихме незадоволителен оздравителен процес, екстракционните рани бяха покрити частично с епител и се установи наличие на експонирана некротична кост. Липсваха оплаквания от страна на пациентите-не съобщаваха за наличие на болка, еритем, гноен ексудат. И при двамата пациенти се установи развитие на БАОНЧ I стадий.

В литературата са публикувани няколко протокола, занимаващи се с оценка на риска и поведение при екстракция на зъби на пациенти, приемащи БФ (198, 199, 90). Препоръките обаче са отчасти противоречиви. Ето защо основната цел на това проучване беше да се докаже дали препоръките, публикувани от AAOMS и Германското дружество по орална и лицево-челюстна хирургия, редовно прилагани в клиничната ни практика, са приложими и успешни при тази група пациенти.

Резултатите от това проучване потвърждават, че използваният от нас протокол за екстракция е надежден, с ниска вероятност за развитие на остеонекротични лезии, въпреки че 46,7% от пациентите са високорискови със злокачествено основно заболяване, получаващи интравенозно лечение с бифосфонати, и също така включва някои пациенти с вече развита БАОНЧ в други квадранти на челюстните кости.

От литературата подбрахме проучвания, с протокол на екстракция, сходен с нашето по отношение на втора група пациенти и установихме следното: Lodi et al. съобщават, че от изследваните от тях 23 пациенти на БФ лечение, на които са екстрахирани 38 зъба, нито един не развива ОНЧ за период на проследяване 15 месеца (148). Schubert et al. провежда екстракции при 36 пациента, 1 от които (2,7%), развива ОНЧ (214). Otto et al. екстрахират 216 зъба на 72 пациенти, от които 5 пациента (6,9%) развиват БАОНЧ (3,2% от екстрахираните зъби) (183).

Kato et al. провежда екстракции на 20 пациенти, на които екстрахира 62 зъба и съобщава за развитие на остеонекроза при 4 от тях (20% от пациентите и 6,4% от екстрахираните зъби) (121).

Vescovi et al. изследва 126 пациента, на които провежда екстракции, като използва в лечението и Nd:YAG-лазер. От изследваните от него пациенти и период на проследяване >12 месеца, нито един пациент не развива ОНЧ (253).

Sanchís et al. провежда екстракции на 34 пациенти, на които екстрахира 62 зъба и съобщава за развитие на остеонекроза при 9 от тях (26.5% от пациентите и 14,5% от екстрахираните зъби) (209).

Получените от нас резултати са близки с тези на редица автори- Lodi et al. (148), Schubert et al. (214), Vescovi et al. (253) и Otto et al. (183).

В сравнение с изследванията на Kato et al. и Sanchís et al., ние получаваме по-нисък процент на развитие на БАОНЧ, след извършените от нас зъбни екстракции.

Автор	Пациенти	Екстракции	Протокол за екстракции			Продължителност на БФ лечение средна стойност (интервал)	Проследяване	ОНЧ случаи (пациенти) (екстракции)
Lodi et al. 2010 (148)	23	38	1 g amoxicillin/ 8 h (3 дена преди до 17 дена след екстракцията)	Местна анестезия мукопериостално ламбо Атрауматична екстракция Дебридмънт Коронарно преместено ламбо Шев с първично затваряне	Clx. 1% гел до 17 дена	17.5 месеца (3-36 месеца)	≥ 12 месеца	0
Schubert et al. 2012 (214)	36	няма данни	Ampicillin / sulbactam or amoxicillin + clav. или clindamycin (2 дена преди до 7-14 days след екстракцията)	Локална анестезия Субпериостален разрез Екстракция Алвеолопластик а с диамантен борер Сутура с първично затваряне		няма данни	3-6 месеца	1 (2.7%) -

Автор	Пациенти	Екстракции	Протокол за екстракции			Продължителност на БФ лечение средна стойност (интервал)	Проследяване	ОНЧ случаи (пациенти) (екстракции)
Kato <i>et al.</i> 2013 (121)	20	62	amoxicillin или amoxicillin + metronidazole or clindamycin (1 ден преди до 5-11 дена след екстракцията)	няма данни		няма данни		4 (20%) (6.4%)
Sanchis <i>et al.</i> 2014 (209)	34	62	1 g amoxicillin + clav./ 8 h или 300 mg clindamycin/ 8 h при пациенти, алергични към penicillins (2 дена преди до 15 дена след екстракцията)	Атравматична екстракция без мукопериостално ламбо Иригация с слх. 0,12% Алвеолопластика Шев с вторично затваряне		7.5 месеца 22.3 месеца		9 (26.5%) (14.5%)
Vescovi <i>et al.</i> 2013 (253)	126	няма данни	2 g amoxicillin/24 h (3 дена преди до 14 дена след екстракцията)	Професионална профилактика 1 седмица преди Мукопериостално ламбо Остектомия След екстракцията облъчване с PVPILaser (Nd: YAG; 1,25 W, 15	Laser/7 дена x 6 седмици и до пълно затваряне на раната	53 месеца (1-92 месеца)	>12 месеца	0

Автор	Пациенти	Екстракции	Протокол за екстракции		Продължителност на БФ лечение средна стойност (интервал)	Проследяване	ОНЧ случаи (пациенти) (екстракции)
				Hz / 1 минута 5 пъти)			
S. Otto et al. 2015 (183)	72	216	Amoxicillin + clav. или clindamycin (до 14 дена след екстракцията)	(1) продължително периоперативна антибиотична профилактика, (2) атравматична екстракция, (3) заглаждане на острите костни ръбове (4) максимално покриване на екстракционната рана с лигавица	36.2 месеца	14.9 месеца	5 (6,9%) (3,2%)

Табл. 17. Обобщени данни от проучвания, с протокол на екстракция, сходен с нашето по отношение на втора група пациенти.

Екстракциите на зъби и денто-алвеоларните хирургични процедури при пациенти, приемащи бифосфонати, са с нарастващо клинично значение в областта на денталната медицина, както и в областта на оралната и лицево-челюстната хирургия. В настоящия момент дентоалвеоларната хирургична интервенция се смята за основен рисков фактор за развитие на БАОНЧ. Според AAOMS дентоалвеоларната хирургична интервенция е главен рисков фактор за развитие на БАОНЧ, цитирайки проучвания с проведена зъбна екстракция при 52-61% от пациенти с БАОНЧ (199). Нашето изследване също показва, че при 88,6% от пациентите от първа група е проведена дентоалвеоларна хирургична интервенция (екстракция на зъб или поставяне на дентален имплантат). Редица автори препоръчват екстракцията на зъби и други процедури, които включват директно засягане на костта да бъдат избягвани (198, 156, 200). Напоследък обаче,

нараства броят на авторите, които определят като основен рисков фактор за развитието на БАОНЧ инфекцията от зъбен произход, а не самата хирургична намеса (122, 171, 172, 228, 99).

Редица автори препоръчват зъби с недобра прогноза да бъдат екстрахирани, за да се предотврати развитие на ОНЧ, в следствие на инфекцията от зъбен произход (56, 269, 171).

Също така, продължителното антибиотично лечение и комплексна дентална рехабилитация може да не е възможна при онкоболни пациенти и при пациенти с компрометирано здраве (212).

Тези съображения ни дават основание да приложим екстракционната профилактика при зъби, причина за инфекция в челюстните кости, които не могат да бъдат лекувани консервативно, оценявайки риска от развитие на БАОНЧ.

Съществуват различни становища по отношение прекратяването на БФ терапия при пациенти с БАОНЧ. Едни автори включват това към лечебния подход при тези пациенти (44). Лекарите по дентална медицина, онкологите и оралните хирурзи трябва внимателно да оценят рисковете и ползите от преустановяването на приема на БФ преди и след инвазивни дентални процедури (252). Прекратяването на БФ може да изложи пациентите на свързана със злокачественото заболяване хиперкалциемия, неуспех в контрола на костните метастази и прогресия на остеопорозата (212). За онкоболните пациенти терапевтичните ефекти на БФ са от голяма полза тъй като те контролират болката и вероятността за патологични фрактури. Прекратяването на i.v. БФ не осигурява краткосрочни ползи (198). Според Wutzl A. et al. преустановяването на БФ не влияе върху дългосрочните резултати след хирургични процедури в устната кухина по отношение на появата или влошаването на БАОНЧ (267). Ако системните условия позволяват, дългосрочното спиране на БФ може да допринесе за стабилизирането на установените огнища на БАОНЧ, намаляване на риска от развитието на нови огнища и облекчаване на клиничните симптоми (198). Според други автори няма абсолютна причина за преустановяването на БФ терапия поради дългия полуживот и високата ефективност на БФ по отношение на стабилизиране на костните метастази (156, 265). Изследваните от нас пациенти от първа група не са преустановявали БФ лечение преди и след проведената екстракция.

8. Заключение

БАОНЧ е заболяване, което най-често засяга групата на 61-70 годишните, като ние не установихме случай на възраст под 30 години и над 91 години.

Заболяването засяга и двата пола, като половото разпределение мъже:жени е 1,1:0,9.

След откриване на заболяването през 2003г. от Robert E. Marx, в литературата са публикувани голям брой изследвания, които имат за цел да идентифицират рисковите фактори за възникване на БАОНЧ.

Използвайки метода на дескриптивната статистика, ние установихме, че в изследваната от нас група е с повишен риск и най-често е засегнат дисталният участък на долната челюст. Най-често заболяването е свързано с интравенозен прием на Zoledronate за продължителен период от време (средната стойност на продължителността на прием на БФ в нашето проучване е 41,75 месеца), като приемът на лекарствените средства от групата на БФ е индициран във връзка с лечението на злокачествено заболяване (костни метастази, мултипен миелом). Следва да се подчертае, че БАОНЧ възниква най-често след зъбна екстракция или дентоалвеоларна хирургична интервенция, когато не е спазен хирургичния протокол за екстракция на зъби при пациенти на терапия с БФ.

В литературата широко се обсъждат също така и резултатите от различните лечебни методи-консервативен или хирургичен, като се търси най-ефективната лечебна стратегия за заболяването. Резултатите, публикувани до момента в литературата са противоречиви. Нашето изследване показва, че БАОНЧ е трудно лечимо заболяване с протрахирано протичане.

Поради общоизвестните трудности в лечението на това заболяване, ние изследвахме някои важни прогностични фактори, които оказват съществено влияние върху изхода от терапията. Въпросът с прогнозата на изхода от лечението на БАОНЧ спрямо многообразието на индивидуалните клинични прояви на заболяването не е решен до момента.

С помощта на статистическия метод едномерна логистична регресия за моделиране на зависимостта на качествена двуизходна променлива, ние установихме, че продължителността на прием на БФ и давността на дентоалвеоларната хирургична интервенция (времето от интервенцията до проявата на симптоми на бисфосфонатна остеонекроза) са основни прогностични фактори по отношение на вероятността за прогресия на заболяването. Възрастта на пациента не е прогностичен фактор и не оказва влияние върху изхода от заболяването, което се установи чрез стандартизирани

контролни прегледи, провеждани в съответствие с използваната от нас методика на 1вия и на бтия месец от приложеното лечение. Така този математически модел дава ценна информация относно хода на заболяването спрямо тези два прогностични фактора и може да се използва при плановия контрол на състоянието на пациентите. Тази статистическа методика би могла да бъде от полза и при провеждането на мултицентърни изследвания с разширяване на обхвата на клиничните случаи.

При избора на лечебна стратегия в помощ на клиницистите би била полезна информацията, до която достигнахме с помощта на статистическия метод Anova analysis, а именно, че факторите продължителност на прием на БФ и давност на дентоалвеоларната хирургична интервенция са прогностични фактори по отношение на вероятността за формиране на костен секвестър. Друго важно заключение, до което достигнахме е, че факторът давност на дентоалвеоларната хирургична интервенция е прогностичен по отношение на стадия на заболяване на пациента. Наличието на костен секвестър и стадият, в който се намира пациентът, имат определящо значение за избора на лечебен подход.

В литературата открихме противопоставяне на авторите и получените от тях резултати по отношение на консервативните методи на лечение. Използвайки статистически метод Тестване на статистическа хипотеза за разлика на две пропорции /на две относителни честоти/, ние направихме сравнение на изхода от лечението след прилагане на методите Секвестректомия и консервативен метод на лечение (медикаментозно лечение и дебридмънт). Сравнително по-висок процент на успех в лечението на изследваните от нас болни установихме при прилагане на метода Секвестректомия, спрямо тези, при които е приложен консервативния метод (медикаментозно лечение и дебридмънт). От нашето изследване можем да заключим, че самостоятелно приложено антибиотичното лечение е недостатъчно за постигане на ремисия при пациентите, но може да доведе до стационаране на заболяването и да се използва като симптоматично лечение за повлияване на клиничната картина при екзацербация.

Профилактиката на заболяването и прилагането на точно определен и ясно дефиниран подход при провеждане на дентоалвеоларна хирургична интервенция са от изключително значение за предотвратяване на възникването, както и за повлияване на развитието и/или прогресията на БАОНЧ. Ето защо ние изследвахме резултатите от лечението при следвания от нас протокол, като установихме ниска честота на възникване на заболяването и надеждност и предвидимост в изхода от лечението при прилаганата от нас лечебна стратегия.

Като заключение можем да кажем, че БАОНЧ е мултифакторно заболяване, то е трудно лечимо с неясна прогноза. Познаването на факторите, оказващи влияние върху възникването на заболяването, както и тези, оказващи ефект върху изхода от лечението му е от изключителна важност при избора на лечебна стратегия. Профилактиката на заболяването и недопускането на развитието му е от първостепенно значение за клиницистите от различните специалности, които имат отношение към назначаване на БФ терапия, контрола по възникване на усложненията в челюстните кости и съответното лечение. В този смисъл, интердисциплинарната колаборация между медицинските и денталните специалисти е от водещо значение за предотвратяването и овладяването на последиците от терапията с бисфосфонатни препарати и това е особено значимо за амбулаторната дентална практика, в която се констатират първите симптоми от некробиотичните промени в челюстните кости. Тя може да бъде успешно приложена при използване на ясно определен протокол при извършване на дентоалвеоларна хирургична интервенция при болни на лечение с лекарствени средства от групата на бисфосфонатите.

9. Изводи

1. БАОНЧ засяга главно пациентите във възрастовата група 61-70 години (средна възраст 62 год.), като в настоящото изследване не са установени случаи на възраст под 30 години и над 91 години. Заболяването засяга и двата пола, като половото разпределение мъже: жени е 1,1:0,9.
2. Пациентите, подложени на лекарствена терапия с бисфосфонати по повод на злокачествено заболяване, са с по-висок риск за развитие на БАОНЧ, в сравнение с тези, приемащи бисфосфонати за лечение на остеопороза.
3. Видът на бисфосфоната, начина на въвеждане и продължителността на приема на препарата оказват съществено влияние върху възникването на заболяването. С най-голям риск за развитие на БФ е прием на Zoledronat, следван от Zoledronat, комбинирана с друг бисфосфонат, Ибандронова киселина, Алендророва и Ибандронова киселина, Памидронова киселина.
4. Интравенозният прием на бисфосфонати е свързан с по-висок риск за развитие на БАОНЧ в сравнение с пероралния. Приемът на бисфосфонати за дълъг период от време също е свързан с повишен риск за развитие на БАОНЧ, като средната стойност на продължителността на прием на бисфосфонати в нашето проучване е 41,75 месеца.
5. Провеждането на дентоалвеоларна хирургична интервенция, също е основен фактор за развитие на БАОНЧ, като средната стойност на времето от провеждането на хирургичната намеса до клиничната изява на БАОНЧ е 8 месеца.
6. По отношение на локализацията, дисталните участъци на долната челюст са с повишен риск от възникване на БАОНЧ.
7. Пациентите най-често търсят медицинска помощ и се диагностицират при симптоматичните изяви на болестта във II и в III стадий на заболяването. Много малък процент от тях търсят медицинска помощ в 0 и I стадии, което говори за недостатъчна информираност и непознаване на ранните симптоми на БАОНЧ.
8. Най-често откриваните рентгенографски находки са костна склероза и остеолиза. Формиран секвестър, заедно с остеосклероза и остеолиза се наблюдава рентгенографски в приблизително 1/3 от случаите.
9. По отношение на развитието на заболяването, в настоящето проучване установихме при клиничните прегледи на първия и шестия месец след първичната диагностика и проведените лечебни мероприятия, че на първо място с най-висок процент от болните има *стационаране* на заболяването, на второ място следват

пациентите при които се наблюдава *клинично подобрене*, на трето място има *прогресия* на заболяването и на последно място - *ремисия*, т.е. БАОНЧ е трудно лечимо заболяване с протрахирано протичане.

10. Сравнително по-висок процент на успех в лечението се констатира при прилагане на метода „Секвестректомия“, спрямо Консервативния метод (медикаментозно лечение и дебридмънт).
11. Продължителността на прием на БФ и давността на дентоалвеоларната хирургична интервенция са важни прогностични фактори по отношение на вероятността за прогресия на заболяването след приложеното лечение, както и при формирането на костен секвестър. Възрастта на пациента не е прогностичен фактор и не оказва влияние върху изхода от заболяването.
12. По отношение на хирургичната техника - атравматично проведената хирургична интервенция, заглаждането на острите костни ръбове и затварянето на екстракционната рана, в комбинация с антибиотична профилактика са препоръчителния подход с известен риск от развитие на БАОНЧ при екстракцията на зъби, неподходящи за консервативно лечение, при пациенти, подложени на перорално и/или интравенозно лечение с бисфосфонати.

10. Приноси:

1. За първи път у нас чрез логистично-регресионни анализи се доказва корелацията между прогностичните фактори „продължителност на приема на бисфосфонати“ и „давност на дентоалвеоларната хирургична интервенция“ и времевия интервал до проявата на симптомите на заболяването, на прогресията и/или на рецидивирването му.
2. За първи път у нас се прави сравнителен анализ между резултатите от консервативното лечение (антибиотично и почистване на некротичните тъкани-дебридан) и от секвестректомията по отношение на развитието на заболяването.
3. Нашите изследвания имат потвърдителен характер по отношение на влиянието на някои рискови фактори, свързани с демографски и клинични характеристики - възраст, пол, вид на основното заболяване, наличието на предшестваща хирургична интервенция, вид на прилагания бисфосфонат, продължителност на приема, лекарствена форма на приложение (парентерална, орална).
4. С потвърдителен характер са и резултатите по отношение на установените в нашето проучване клинични изяви на БАОНЧ в устната кухина.
5. Настоящото изследване потвърждава и допълва лечебните стратегии, описани в световната литература, по отношение на правилата за екстракцията на зъби при пациенти на бисфосфонатна терапия в квадрант на челюстта без некроза, с препоръка за спазване на ясно дефинирания и описан в дисертацията хирургичен протокол.

Приложение 1.

Анкетни карти

Анкетна карта за пациентите от първа група:

Име		Години
ЕГН	ИЗ	
Адрес		Телефон
Диагноза		
Прием на бисфосфонат (вид)		
Продължителност (в мес.)		
Начин на въвеждане i.m. i.v. p.o.		
Наличие на:		
1. Неспецифични симптоми или клинични находки		
2. Оголена/некротична кост		
3. Болка		
4. Еритем		
5. Гноен ексудат		
6. Патологична фрактура		

7. Екстраорална фистула	
8. Ороантрална/ороназална комуникация	
9. Остеолиза извън долната граница на мандибулата или синусния под	
Стадий на остеонекроза	
Локализация	
1. Горна челюст	
- фронтален участък	
- дистален участък	
2. Долна челюст	
-фронтален участък	
-дистален участък	
Извършена дентоалвеоларна хирургична интервенция	Давност (в мес.)
-екстракция на зъб __	
-поставяне на дентални импанти	
-периапикална хирургия	
- пародонтална хирургия	
Механична травма	

Рискови фактори	
Микробиологично изследване	
Хистологично изследване	
Рентгенографски данни	
Лечение	-хирургично
	-медикаментозно
Резултат от лечението	
-след 1 месец	
-след 6 месеца	

Анкетна карта за пациентите от втора група:

Име		Години
ЕГН	ИЗ	
Адрес		Професия
Диагноза		
Прием на бисфосфонат (вид)		
Продължителност		
Начин на въвеждане i.m. i.v. p.o.		
Наличие на остеонекроза	-горна челюст -долна челюст	
Рискови фактори		
Рентгенографски данни		

Лечение	<p data-bbox="587 248 751 286">-хирургично</p> <p data-bbox="587 398 815 436">-медикаментозно</p>
Резултат от лечението	

Приложение 2.

Статистически резултати, представени в табличен вид

	SS	Degr. of - Freedom	MS	F	p
Intercept	5500,529	1	5500,529	89,53660	0,000000
Ro-gr	395,438	1	395,438	6,43687	0,014980
Error	2580,199	42	61,433		

Табл 18. Зависимост между вариабилните давност на хирургичната интервенция и рентгенографка находка

	Level of - Factor	N	ДХИ - Mean	ДХИ - Std.Dev.	ДХИ - Std.Err	ДХИ – -95,00%	ДХИ – +95,00%
Total		44	10,90909	8,31870	1,254092	8,379974	13,43821
Ro-gr	0	31	8,96774	6,48323	1,164422	6,589674	11,34581
Ro-gr	1	13	15,53846	10,48503	2,908025	9,202420	21,87450

Табл. 19. Дескриптивен анализ на вариабилните давност на хирургичната интервенция и рентгенографка находка

	SS	Degr. of - Freedom	MS	F	p
Intercept	3463,329	1	3463,329	54,10801	0,000000
Стадий	351,321	2	175,661	2,74437	0,046990
Error	2624,315	41	64,008		

Табл. 20. Зависимост между вариабилните давност на хирургичната интервенция и стадий на пациента

--

	Level of - Factor	N	ДХИ - Mean	ДХИ - Std.Dev.	ДХИ - Std.Err	ДХИ – -95,00%	ДХИ – +95,00%
Total		44	10,90909	8,318705	1,254092	8,37997	13,43821
Стадий 1		5	9,20000	8,318654	3,720215	-1,12897	19,52897
Стадий 2		33	9,87879	7,672017	1,335527	7,15841	12,59917
Стадий 3		6	18,00000	9,633276	3,932768	7,89050	28,10950

Табл. 21. Дескриптивен анализ на вариабилните давност на хирургичната интервенция и стадий на пациента

	Const.B0	Продължителност
Estimate	-1,525648	0,09936667
Standard Error	1,010475	0,04622032
Wald's Chi-square	2,279596	4,621848
p-value	0,1310959	0,03157469
Odds ratio (unit ch)	0,21748	1,104471
-95%CL	0,02830068	1,006109
+95%CL	1,671251	1,21245

Табл. 22. Зависимост между вариабилните Ro-gr и продължителност

	Const.B0	Продължителност
Estimate	-0,8923895	0,03184031
Standard Error	0,7280673	0,01525056
Wald's Chi-square	1,502332	4,358962
p-value	0,0203219	0,03682261
Odds ratio (unit ch)	0,4096756	1,032353
-95%CL	0,09426089	1,001064
+95%CL	1,780528	1,064619

Табл. 23. Логистична регресия, изследваща зависимостта между вариабилните продължителност на прием на БФ и изход от лечението на 1 месец

Observed	Pred. - 0,000000	Pred. - 2,000000	Percent - Correct
0,000000	9	7	56,25000
2,000000	7	21	75,00000

Табл. 24. Класификация на фалшиво-положителни и фалшиво-отрицателните случаи, прогнозирани с логистичният модел при установяване на зависимостта между продължителност на прием на БФ и изход от лечението на 1ви месец.

Наблюдавани	Предсказани с код 0	Предсказани с код 2	% коректно предсказани
с БАОНЧ-1м. код 0	9	7	56,25
с БАОНЧ-1м. код 2	7	21	75,00

Табл. 25. Сравнение на прогнозираната от модела с действителната честота на стойности 2 и 0 на БАОНЧ-1м.

	Const.B0	ДХИ
Estimate	-1,015557	0,1221467
Standard Error	0,630885	0,05635345
Wald's Chi-square	2,591242	4,698105
p-value	0,1074659	0,03020324
Odds ratio (unit ch)	0,3622007	1,12992
-95%CL	0,1013947	1,008456
+95%CL	1,293848	1,266013

Табл. 26. Логистична регресия, изследваща зависимостта между вариабилните давност на хирургичната интервенция и изход от лечението на 1 месец.

Наблюдавани	Предсказани с модела 0	Предсказани с модела 2	Percent - Correct
0	14	5	73,68421
2	8	17	68,00000

Табл. 27. Класификация на фалшиво-положителни и фалшиво-отрицателните случаи, прогнозирани с логистичният модел при установяване на зависимостта между ДДХ и изход от лечението на 1ви месец.

	Const.B0	Години
Estimate	-0,8296819	0,02137464
Standard Error	1,988351	0,03031539
Wald's Chi-square	0,1741153	0,4971312
p-value	0,6764828	0,4807685
Odds ratio (unit ch)	0,436188	1,021605
-95%CL	0,007888593	0,9609775
+95%CL	24,11836	1,086057

Табл. 28. Логистична регресия, изследваща зависимостта между вариабилните възраст на пациента и изход от лечението на 1 месец

	Pred. - 0,000000	Pred. - 2,000000	Percent - Correct
0,000000	1	15	6,25000
2,000000	1	27	96,42857

Табл. 29. Класификация на фалшиво-положителни и фалшиво-отрицателните случаи, прогнозирани с логистичният модел при установяване на зависимостта между възраст и изход от лечението на 1ви месец.

	Const.B0	ДХИ
Estimate	-0,8471821	0,09352041
Standard Error	0,6207451	0,04078372
Wald's Chi-square	1,862632	5,258224
p-value	0,172331	0,02184974
Odds ratio (unit ch)	0,4286211	1,098033
-95%CL	0,1224691	1,011279
+95%CL	1,500101	1,19223

Табл. 30. Логистична регресия, изследваща зависимостта между вариабилните давност на хирургичната интервенция и изход от лечението на 6 месец

	Pred. - 0,000000	Pred. - 2,000000	Percent - Correct
0,000000	10	7	58,82353
2,000000	7	20	74,07407

Табл. 31. Класификация на фалшиво-положителни и фалшиво-отрицателните случаи, прогнозирани с логистичният модел при установяване на зависимостта между ДДХ и изход от лечението на бти месец.

	Const.B0	Продължителност
Estimate	-1,323624	0,0593314
Standard Error	0,715849	0,0248161
Wald's Chi-square	3,418902	5,71613
p-value	0,0446306	0,01681549
Odds ratio (unit ch)	0,2661688	1,061127
-95%CL	0,06277074	1,009293
+95%CL	1,128644	1,115622

Табл. 32. Логистична регресия, изследваща зависимостта между вариабилните продължителност на прием на БФ и изход от лечението на 6 месец

	Pred. - 0,000000	Pred. - 2,000000	Percent – Correct
0,000000	11	6	64,70588
2,000000	6	21	77,77778

Табл. 33. Класификация на фалшиво-положителни и фалшиво-отрицателните случаи, прогнозирани с логистичният модел при установяване на зависимостта между продължителност на прием на БФ и изход от лечението на бти месец.

	Const.B0	Години
Estimate	-0,2171721	0,0104335
Standard Error	1,969816	0,02990587
Wald's Chi-square	0,01215506	0,1217158
p-value	0,9122118	0,7271832
Odds ratio (unit ch)	0,8047915	1,010488
-95%CL	0,01510966	0,9513065
+95%CL	42,86591	1,073352

Табл. 34. Логистична регресия, изследваща зависимостта между вариабилните възраст и изход от лечението на б месец

	SS	Degr. of - Freedom	MS	F	p
Intercept	5500,529	1	5500,529	89,536	0,000
Ro-gr	395,438	1	395,438	6,436	0,015
Error	2580,199	42	61,433		

Табл. 35. Класификация на фалшиво-положителни и фалшиво-отрицателните случаи, прогнозирани с логистичният модел при установяване на зависимостта между възраст и изход от лечението на бти месец.

	Level of Factor	N	ДХИ Mean	ДХИ Std.Dev.	ДХИ Std.Err	ДХИ -95,00%	ДХИ +95,00%
Total		44	10,91	8,319	1,254	8,38	13,438
Ro-gr	0	31	8,968	6,483	1,164	6,59	11,346
Ro-gr	1	13	15,539	10,485	2,908	9,20	21,875

Табл. 36. Средни стойности и 95% -ви доверителни интервали на Давност на хирургичната интервенция при двата различни рентгенови резултата.

	Const.B0	Продължителност
Estimate	-1,525648	0,09936667
Standard Error	1,010475	0,04622032
Wald's Chi-square	2,279596	4,621848
p-value	0,1310959	0,03157469
Odds ratio (unit ch)	0,21748	1,104471
-95%CL	0,02830068	1,006109
+95%CL	1,671251	1,21245

Табл. 37. Логистична регресия, изследваща зависимостта между вариабилните рентгенографска находка и продължителност на прием на БФ.

	SS	Degr. of Freedom	MS	F	p
Intercept	3463,329	1	3463,329	54,10801	0,000000
Стадий	351,321	2	175,661	2,74437	0,046990
Error	2624,315	41	64,008		

Табл. 38. Анализ на зависимостта между Давност на хирургичната интервенция и стадий при втора група пациенти.

	Level of Factor	N	ДХИ - Mean	ДДХ Std.Dev.	ДДХ Std.Err	ДДХ -95,00%	ДДХ +95,00%
Total		44	10,90909	8,318705	1,254092	8,37997	13,43821
Стадий	1	5	9,20000	8,318654	3,720215	-1,12897	19,52897
Стадий	2	33	9,87879	7,672017	1,335527	7,15841	12,59917
Стадий	3	6	18,00000	9,633276	3,932768	7,89050	28,10950

Табл. 39. Средни стойности и 95% -ви доверителни интервали на ДДХ при различните стадии.

Приложение 3

Клинична характеристика на пациентите	Брой	Проценти
Мъже	20	45,5%
Жени	24	54,5%
<40 год.	2	4,5%
>40 год	42	95,5%
Остеопороза	4	9,1%
Злокачествено заболяване	40	90,9%
Предшестваща хирургична интервенция	39	88,6%
Механична травма от сменяема протеза	5	11,4%
Характеристики на приемания БФ	Брой	Проценти
Золедронова киселина	32	72,7%
Золедронова киселина и друг БФ	7	16%
Ибандронова киселина	2	4,5%
Памидронова киселина	1	2,3%
Алендронава и Ибандронова киселина	2	4,5%
I.v. прием	40	90,1%
P.o. прием	4	9,1%
Клинична характеристика на БАОНЧ	Брой	Проценти
Мандибула	28	63,6%
Максила	12	27,3%
Мандибула и максила	4	9,1%

Клинична характеристика на пациентите	Брой	Проценти
Фронтален участък	6	13,6%
Дистален участък	34	77,3%
Фронтален и дистален участъци	4	9,1%
Неспецифични симптоми и клинични находки	44	100%
Оголена некротична кост	43	97,7%
Болка	39	88,6%
Гноен ексудат	39	88,6%
Еритем	38	86,4%
Екстраорална фистула	4	9,1%
Ороантрална комуникация	2	4,6%
Остеолиза извън долната граница на мандибулата	1	2,3%
Стадий 0	1	2,3%
Стадий I	4	9,1%
Стадий II	33	75%
Стадий III	6	13,6%
Лечение	Брой	Проценти
Хирургично лечение	29	65,9%
секвестректомия	13	29,5%
хирургичен дебридмънт	16	36,4%
Медикаментозно лечение	44	100%
Стационаране 1ви месец	26	43%
Клинично подобрене 1ви месец	15	34,4%
Прогресия 1ви месец	2	4,5%
Ремисия 1ви месец	1	2,3%
Стационаране 6ти месец	20	45,5%

Клинична характеристика на пациентите	Брой	Проценти
Клинично подобрение бти месец	11	25%
Прогресия бти месец	7	15,9%
Ремисия бти месец	6	13,6%

Табл. 40. Обща клинично-патологична характеристика на пациентите от първа група

Клинична характеристика на пациентите	Брой	Проценти
Мъже	7	23,3%
Жени	23	76,7%
<40 год.	3	10%
>40 год	27	90%
Остеопороза	16	53,3%
Злокачествено заболяване	14	46,7%
Характеристики на приемания БФ	Брой	Проценти
Золедронова киселина	17	56,7%
Ибандронова киселина	7	23,3%
Алендронова киселина	5	16,7%
Алендронова и Ибандронова киселина	1	3,3%
I.v. прием	17	56,7%
P.o. прием	13	43,3%
Характеристика на екстрахираните зъби	Брой	Проценти
Мандибула	29	35,8%
Максила	52	64,2%

Клинична характеристика на пациентите	Брой	Проценти
Резци	26	32,1%
Кучешки зъби	8	10,1%
Премолари	15	18,5%
Молари	32	39,5%
Лечение	Брой	Проценти
Хирургично лечение	30	100%
Медикаментозно лечение	30	100%
Оздравителен процес	28	93,33%
Развитие на БАОНЧ	2	6,67%

Табл. 41. Обща клинично-патологична характеристика на пациентите от втора група

	Всички n=30	Не-БАОНЧ n=28	БАОНЧ n=2
Възраст (години) средна стойност	63,33	63,18	65,5
пол (м;ж)	7;23	6;22	1;1
основна диагноза (О;Са)	16;14	16;12	0;2
Вид на БФ (Z;A;I;A+I)	17;5;7;1	15;5;7;1	2;0;0;0
Въвеждане (ив:по)	17;13	15;13	2;0
Продължителност на въвеждане на БФ (месеци) средна стойност	42,23	39,25	84
Локализация за зъба (ГЧ:ДЧ:Г+ДЧ)	17;8;5	16;7;5	1;1;0

Локализация за зъба (Ф:Д:Ф+Д)	6;15;9	6;13;9	0;2;0
Вид на АБ (П:Л)	27;3	25;3	2;0
Продължителност на АБ лечение (дни) средна стойност	14,93	14,75	17,5
БАОНЧ преди екстракцията (да:не)	23;7	21;7	2;0
Изход от лечението (БАОНЧ:ОП)	2;28	0;28	2;0

Табл. 42. Разпределение на пациентите от втора група спрямо изхода от проведената зъбна екстракция

Библиография

1. Бакърджиев А. д.м. Орална хирургия в денталната медицина. Окт. 2011. „Авто Принт“ ООД. Пловдив. 199-207
2. Печалова П., Владимиров Б. Бисфосфонат-асоциирана остеонекроза на челюстните костичестота, параклиника, клиника, диференциална диагноза, рискови фактори, лечебен подход и насоки за превенция. Дентална медицина. Том 91. 1.2009. 67-79
3. Abdou W., Shaddy A. The development of bisphosphonates for therapeutic uses, and bisphosphonate structure-activity consideration. 2018. Issue 5th Eurasian Conference on Heterocyclic Chemistry ARKIVOC 2009 (ix) 143-182
4. Abtahi J, Agholme F, Sandberg O, Aspenberg P. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw in a rat model arises first after the bone has become exposed. No primary necrosis in unexposed bone. J Oral Pathol Med. 2012 Jul;41(6):494-9.
5. Abu-Id MH, Warnke PH, Gottschalk J et al. "Bis-phossy jaws" - high and low risk factors for bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. J Craniomaxillofac Surg. 2008 Mar;36(2):95-103.
6. Açil Y, Möller B, Niehoff P et al. The cytotoxic effects of three different bisphosphonates in-vitro on human gingival fibroblasts, osteoblasts and osteogenic sarcoma cells. J Craniomaxillofac Surg. 2012 Dec;40(8):229-35.
7. Aghaloo TL, Kang B, Sung EC et al. Periodontal disease and bisphosphonates induce osteonecrosis of the jaws in the rat. J Bone Miner Res. 2011;26(8):1871-1882.
8. Aljohani S, Fliefel R, Ihbe J et al. What is the effect of anti-resorptive drugs (ARDs) on the development of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) in osteoporosis patients: A systematic review. J Craniomaxillofac Surg. 2017;45(9):1493-1502.
9. Allen MR, Burr DB. The pathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: so many hypotheses, so few data. J Oral Maxillofac Surg. 2009 May;67(5 Suppl):61-70.
10. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. Advisory Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. J Oral Maxillofac Surg. 2007 Mar;65(3):369-76.
11. American Dental Association Council on Scientific Affairs. Dental management of patients receiving oral bisphosphonate therapy: expert panel recommendations. J Am Dent Assoc. 2006;137(8):1144-1150.
12. Andriani A, Petrucci MT, Caravita T et al. Evolution of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma and Waldenstrom's macroglobulinemia: a retrospective multicentric study. Blood Cancer J. 2012;2(3):62.

13. Annex I. List of the names, pharmaceutical forms, strengths of the medicinal products, routes of administration, marketing authorisation holders in the member states. Bisphosphonates A-30/1279 CHMP OpinionPage 1, Aug. 2011 www.ema.europa.eu/ema
14. Arce K, Assael LA, Weissman JL, Markiewicz MR. Imaging findings in bisphosphonate-related osteonecrosis of jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009 May;67(5 Suppl):75-84.
15. Arduino PG, Menegatti E, Scoletta M et al. Vascular endothelial growth factor genetic polymorphisms and haplotypes in female patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Pathol Med.* 2011 Jul;40(6):510-5.
16. Assaf AT, Zrnc TA, Remus CC et al. Intraindividual comparison of preoperative (99m) Tc-MDP SPECT/CT and intraoperative and histopathological findings in patients with bisphosphonate- or denosumab-related osteonecrosis of the jaw. *J Craniomaxillofac Surg.* 2015;43(8):1461-1469.
17. Assaf AT, Zrnc TA, Riecke B et al. Intraoperative efficiency of fluorescence imaging by Visually Enhanced Lesion Scope (VELscope) in patients with bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *J Craniomaxillofac Surg.* 2014;42(5):157-164.
18. Badros A, Weikel D, Salama A et al. Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: clinical features and risk factors. *J Clin Oncol.* 2006 Feb 20;24(6):945-52.
19. Bagán J, Blade J, Cozar JM et al. Recommendations for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw (ONJ) in cancer patients treated with bisphosphonates. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2007;12(4):336-340.
20. Bamias A, Kastiris E, Bamia C et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol.* 2005 Dec 1;23(34):8580-7.
21. Bassett CA, Donath A, Macagno F et al. Diphosphonates in the treatment of myositis ossificans. *Lancet.* 1969 Oct 18;2(7625):845.
22. Basso FG, Pansani TN, de Oliveira CF et al. Cytotoxic effects of zoledronic acid on human epithelial cells and gingival fibroblasts. *Braz Dent J.* 2013;24(6):551-558.
23. Bauer JS, Beck N, Kiefer J et al. Awareness and education of patients receiving bisphosphonates. *J Craniomaxillofac Surg.* 2012 Apr;40(3):277-82.
24. Bedogni, A., Bettini, G., Totola A et al. Oral bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw after implant surgery: a case report and literature review. *Journal of oral and maxillofacial surgery: official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 2010, 68(7):1662–1666.
25. Bedogni A, Fedele S, Bedogni G et al. Staging of osteonecrosis of the jaw requires computed tomography for accurate definition of the extent of bony disease. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2014;52(7):603-608.
26. Bedogni A, Saia G, Bettini G et al. Long-term outcomes of surgical resection of the jaws in cancer patients with bisphosphonate-related osteonecrosis. *Oral Oncol.* 2011 May;47(5):420-4.
27. Belcher R, Boyette J, Pierson T et al. What is the role of positron emission tomography in osteonecrosis of the jaws? *J Oral Maxillofac Surg.* 2014;72(2):306-310.

28. Berenson JR, Hillner BE, Kyle RA et al.; American Society of Clinical Oncology Bisphosphonates Expert Panel. American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines: the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2002 Sep 1;20(17):3719-36.
29. Berrone M, Florindi FU, Carbone V et al. Stage 3 Medication-Related Osteonecrosis of the Posterior Maxilla: Surgical Treatment Using a Pedicled Buccal Fat Pad Flap: Case Reports. *J Oral Maxillofac Surg.* 2015;73(11):2082-2086.
30. Bianchi SD, Scoletta M, Cassione FB et al. 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: 249–58.
31. Bisdas S, Chambron Pinho N, Smolarz A et al. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: CT and MRI spectrum of findings in 32 patients. *Clin Radiol.* 2008;63(1):71-77.
32. Bocanegra-Pérez S, Vicente-Barrero M, Knezevic M et al. Use of platelet-rich plasma in the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2012;41(11):1410-1415.
33. Bodem JP, Kargus S, Engel M et al. Value of nonsurgical therapeutic management of stage I bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Craniomaxillofac Surg.* 2015;43(7):1139-1143.
34. Bodem JP, Schaal C, Kargus S et al. Surgical management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw stages II and III. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2016;121(4):367-372.
35. Body JJ. Breast cancer: bisphosphonate therapy for metastatic bone disease. *Clin Cancer Res.* 2006 Oct 15;12(20 Pt 2):6258-6263.
36. Body JJ, Bartl R, Burckhardt P et al. Current use of bisphosphonates in oncology. International Bone and Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 1998 Dec;16(12):3890-9.
37. Boonyapakorn T, Schirmer I, Reichart PA et al. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: prospective study of 80 patients with multiple myeloma and other malignancies. *Oral Oncol.* 2008 Sep;44(9):857-69.
38. Carey JJ. What is a 'failure' of bisphosphonate therapy for osteoporosis? *Cleve Clin J Med.* 2005 Nov;72(11):1033-9.
39. Carey JJ, Palomo L. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw: innocent association or significant risk? *Cleve Clin J Med.* 2008 Dec;75(12):871-9.
40. Carlson ER, Basile JD. The role of surgical resection in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009 May;67(5 Suppl):85-95.
41. Chaturvedi P, Pai PS, Chaukar DA et al. Bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaw masquerading as tumor: a word of caution for oral surgeons and oncologists. *Eur J Surg Oncol.* 2010;36(6):541-545.

42. Chesnut CH 3rd, Skag A, Christiansen C et al. Oral Ibandronate Osteoporosis Vertebral Fracture Trial in North America and Europe (BONE). Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2004 Aug;19(8):1241-9.
43. Chiandussi S, Biasotto M, Dore F et al. Clinical and diagnostic imaging of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Dentomaxillofac Radiol.* 2006;35(4):236-243.
44. Chiu CT, Chiang WF, Chuang CY, Chang SW. Resolution of oral bisphosphonate and steroid-related osteonecrosis of the jaw--a serial case analysis. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010 May;68(5):1055-63.
45. Choi NR, Lee JH, Park JY, Hwang DS. Surgical Treatment of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: A Retrospective Study. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(23):8801.
46. Ciosek, C.P., Jr., D.R. Magnin, T.W. Harrity et al. 1993. Lipophilic 1,1-bisphosphonates are potent squalene synthase inhibitors and orally active cholesterol lowering agents in vivo. *J. Biol. Chem.* 268:24832–24837.
47. Coleman RE, McCloskey EV. Bisphosphonates in oncology. *Bone.* 2011 Jul;49(1):71-76.
48. Cornish J, Bava U, Callon KE et al. Bone-bound bisphosphonate inhibits growth of adjacent non-bone cells. *Bone.* 2011 Oct;49(4):710-716.
49. 90. Corso A, Varettoni M, Zappasodi P et al. A different schedule of zoledronic acid can reduce the risk of the osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma. *Leukemia.* 2007 Jul;21(7):1545-8.
50. Cozin M, Pinker BM, Solemani K et al. Novel therapy to reverse the cellular effects of bisphosphonates on primary human oral fibroblasts. *J Oral Maxillofac Surg.* 2011 Oct;69(10):2564-78.
51. Curi MM, Cossolin GS, Koga DH et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws-an initial case series report of treatment combining partial bone resection and autologous platelet-rich plasma. *J Oral Maxillofac Surg.* 2011 Sep;69(9):2465-72.
52. De Ponte FS. Bisphosphonates and Osteonecrosis of the Jaw: A Multidisciplinary Approach. Springer, 30.06.2012:173-175
53. De Souza MC, Stepavoi G. Case Report: Beware the Silver Nitrate Stick-A Risk Factor for Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw (BRONJ). *Dent Update.* 2015;42(8):735-743.
54. De-Freitas NR, Lima LB, De-Moura MB et al. Bisphosphonate treatment and dental implants: A systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2016;21(5):644-651.
55. Devogelaer JP. Treatment of bone diseases with bisphosphonates, excluding osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol.* 2000 Jul;12(4):331-5.
56. Di Fede O, Panzarella V, Mauceri R et al. The Dental Management of Patients at Risk of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: New Paradigm of Primary Prevention. *Biomed Res Int.* Sep 16; 2018:2684924.

57. Diego R, D'Orto O, Pagani D et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: a therapeutic dilemma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007 Mar;103(3):1-5.
58. Diniz-Freitas M, Limeres J. Prevention of medication-related osteonecrosis of the jaws secondary to tooth extractions. A systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2016 Mar; 21(2):250-259.
59. Dodson TB. Intravenous bisphosphonate therapy and bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009 May;67(5 Suppl):44-52.
60. Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin Proc.* 2008 Sep;83(9):1032-45.
61. Duarte NT, Rech BO, Martins IG et al. Can children be affected by bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw? A systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2020;49(2):183-191.
62. Dunford JE, Thompson K, Coxon FP et al. Structure-activity relationships for inhibition of farnesyl diphosphate synthase in vitro and inhibition of bone resorption in vivo by nitrogen-containing bisphosphonates. *JPharmacol Exp Ther.* 2001 Feb; 296(2):235-42.
63. Eguchi T, Kanai I, Basugi A et al. The assessment of surgical and non-surgical treatment of stage II medication-related osteonecrosis of the jaw. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2017;22(6):788-795.
64. El-Rabbany M, Sgro A, Lam DK et al. Effectiveness of treatments for medication-related osteonecrosis of the jaw: A systematic review and meta-analysis. *J Am Dent Assoc.* 2017;148(8):584-594.
65. Elad S, Gomori MJ, Ben-Ami N et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: clinical correlations with computerized tomography presentation. *Clin Oral Investig.* 2010;14(1):43-50.
66. Elad S, Thierer T, Bitan M et al. A decision analysis: the dental management of patients prior to hematology cytotoxic therapy or hematopoietic stem cell transplantation. *Oral Oncol.* 2008;44(1):37-42.
67. Epstein MS, Wicknick FW, Epstein JB et al. Management of bisphosphonate-associated osteonecrosis: pentoxifylline and tocopherol in addition to antimicrobial therapy. An initial case series. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2010 Nov;110(5):593-6.
68. Falk MJ, Heeger S, Lynch KA et al. Intravenous bisphosphonate therapy in children with osteogenesis imperfecta. *Pediatrics.* 2003 Mar;111(3):573-8.
69. Fantasia JE. Bisphosphonates - what the dentist needs to know: practical considerations. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009 May;67(5 Suppl):53-60.
70. Favia G, Pilolli GP, Maiorano E. Histologic and histomorphometric features of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: an analysis of 31 cases with confocal laser scanning microscopy. *Bone.* 2009 Sep;45(3):406-13.
71. Favia G, Tempesta A, Limongelli L et al. Metastatic Breast Cancer in Medication-Related Osteonecrosis Around Mandibular Implants. *Am J Case Rep.* 2015 Sep; 16:621-626.

72. Fedele S, Porter SR, D'Aiuto F et al. Nonexposed variant of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a case series. *Am J Med.* 2010 Nov;123(11):1060-4.
73. Fehm T, Felsenberg D, Krimmel M et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in breast cancer patients: recommendations for prevention and treatment. *Breast.* 2009;18(4):213-217.
74. Ferlito S, Puzzo S, Liardo C. Preventive protocol for tooth extractions in patients treated with zoledronate: a case series. *J Oral Maxillofac Surg.* 2011 Jun;69(6):1-4.
75. Ferlito S, Puzzo S, Palermo F, Verzi P. Treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: presentation of a protocol and an observational longitudinal study of an Italian series of cases. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2012 Jul;50(5):425-9.
76. Filleul O, Crompton E, Saussez S. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a review of 2,400 patient cases. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2010;136(8):1117-1124.
77. Fleisch H. Bisphosphonates: mechanisms of action. *Endocr Rev.* 1998 Feb;19(1):80-100.
78. Fleisch H, Russell RG, Straumann F. Effect of pyrophosphate on hydroxyapatite and its implications in calcium homeostasis. *Nature.* 1966 Nov 26;212(5065):901-3.
79. Fleisher KE, Welch G, Kottal S et al. Predicting risk for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: CTX versus radiographic markers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2010 Oct;110(4):509-16.
80. Fliefel R, Tröltzsch M, Kühnisch J et al. Treatment strategies and outcomes of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) with characterization of patients: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2015;44(5):568-585.
81. Fortuna G, Ruoppo E, Pollio A et al. Multiple myeloma vs. breast cancer patients with bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaws: a comparative analysis of response to treatment and predictors of outcome. *J Oral Pathol Med.* 2012;41(3):222-228.
82. Fournier P, Boissier S, Filleul S et al. Bisphosphonates inhibit angiogenesis in vitro and testosterone-stimulated vascular regrowth in the ventral prostate in castrated rats. *Cancer Res.* 2002 Nov 15;62(22):6538-44.
83. Francis MD, Russell R. GG, Fleisch H. Diphosphonates inhibit formation of calcium phosphate crystals in vitro and pathological calcification in vivo. *Science* 1969;165:1264–1266.
84. Freiberger 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.* 2012 Jul;70(7):1573-83.
85. Fu Q, Cui C, Xuan B et al. Effect of zoledronic acid on cell proliferation and apoptosis of human periodontal fibroblasts. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi* 2015 Nov;50(11):667-70.
86. Fukushima Y, Enoki Y, Nakaoka C et al. Usability of surgical treatment in cases of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw stage 2 with sequestrum. *Ann Maxillofac Surg.* 2015;5(1):67-70.

87. Gander T, Obwegeser JA, Zemann W et al. Malignancy mimicking bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a case series and literature review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2014;117(1):32-36.
88. García-Ferrer L, Bagán JV, Martínez-Sanjuan V et al. MRI of mandibular osteonecrosis secondary to bisphosphonates. *AJR Am J Roentgenol.* 2008;190(4):949-955.
89. Graziani F, Vescovi P, Campisi G et al. Resective surgical approach shows a high performance in the management of advanced cases of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a retrospective survey of 347 cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 2012;70(11):2501-2507.
90. Groetz KA, Piesold J-U, Al-Nawas B: Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrose (BP- ONJ) und andere Medikamenten-assoziierte Kiefernekrosen <http://www.awmf.org>; In AWMF online
91. Guo YX, Wang DC, Wang Y et al. Clinical features of osteonecrosis of jaws after bisphosphonates therapy for bone metastasis of breast cancer. *Beijing Da Xue Xue Bao.* 2016;48(1):80–83.
92. Guo Y, Wang D, Wang Y et al. Imaging features of medicine-related osteonecrosis of the jaws: comparison between panoramic radiography and computed tomography. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2016;122(2):69-76.
93. Gutta R, Louis PJ. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws: science and rationale. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007 Aug;104(2):186-93.
94. Hagelauer N, Ziebart T, Pabst AM, Walter C. Bisphosphonates inhibit cell functions of HUVECs, fibroblasts and osteogenic cells via inhibition of protein geranylgeranylation. *Clin Oral Investig.* 2015;19(5):1079-1091.
95. Hanasono MM, Militsakh ON, Richmon JD, Rosenthal EL, Wax MK. Mandibulectomy and free flap reconstruction for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;139(11):1135-1142.
96. Hansen NM, Felix R, Bisaz S, Fleisch H. Aggregation of hydroxyapatite crystals. *Biochim Biophys Acta* 1969, 451:549–559
97. Hanson, C. J.; Macluskey, M.; Skinner, M. Reviewing the efficacy of changing prophylactic measures for the prevention of bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws (BRONJ) in the management of oral surgery patients. *Oral Surgery (1752-2471).* Aug 2010, Vol. 3 Issue 3:65-71
98. Hasegawa Y., Kawabe M., Kimura H et al. Influence of dentures in the initial occurrence site on the prognosis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a retrospective study. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology.* 2012. 114(3):318–324.
99. Hasegawa T, Ueda N, Yamada SI, et al. Denosumab-related osteonecrosis of the jaw after tooth extraction and the effects of a short drug holiday in cancer patients: a multicenter retrospective study. *Osteoporos Int.* 2021;32(11):2323-2333.
100. Hayashida S, Soutome S, Yanamoto S et al. Evaluation of the Treatment Strategies for Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws (MRONJ) and the Factors Affecting Treatment

- Outcome: A Multicenter Retrospective Study with Propensity Score Matching Analysis. *J Bone Miner Res.* 2017;32(10):2022-2029.
101. Hellstein JW, Adler RA, Edwards B et al. Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis: executive summary of recommendations from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *J Am Dent Assoc.* 2011;142(11):1243-1251.
 102. Hess LM, Jeter JM, Benham-Hutchins M, Alberts DS. Factors associated with osteonecrosis of the jaw among bisphosphonate users. *Am J Med.* 2008 Jun;121(6):475-483.
 103. Hillner BE, Ingle JN, Chlebowski RT et al.; American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. *J Clin Oncol.* 2003 Nov 1;21(21):4042-57.
 104. Hinson AM, Siegel ER, Stack BC Jr. Temporal correlation between bisphosphonate termination and symptom resolution in osteonecrosis of the jaw: a pooled case report analysis. *J Oral Maxillofac Surg.* 2015;73(1):53-62.
 105. Hoefert S, Eufinger H. Relevance of a prolonged preoperative antibiotic regime in the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Oral Maxillofac Surg.* 2011 Feb;69(2):362-80.
 106. Hoefert S, Eufinger H. Sunitinib may raise the risk of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: presentation of three cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2010 Oct;110(4):463-9.
 107. Hoefert S, Sade Hoefert C, Munz A, et al. Altered macrophagic THP-1 cell phagocytosis and migration in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Clin Oral Investig.* 2016;20(5):1043-1054.
 108. Hoefert S, Sade Hoefert C, Munz A, et al. Effect of bisphosphonates on macrophagic THP-1 cell survival in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2016;121(3):222-232
 109. Hoefert S., Schmitz I., Tannapfel A., Eufinger H. Importance of microcracks in etiology of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a possible pathogenetic model of symptomatic and non-symptomatic osteonecrosis of the jaw based on scanning electron microscopy findings. *Clinical oral investigations*, 2010, 14(3):271–284.
 110. Hoff AO, Toth BB, Altundag K 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):826-836.
 111. Hoff AO, Toth BB, Altundag K, et al. Osteonecrosis of the jaw in patients receiving intravenous bisphosphonate therapy. *Journal of Clinical Oncology* 2006 24:18 suppl:8528-8528
 112. Hoff AO, Toth B, Hu M et al. Epidemiology and risk factors for osteonecrosis of the jaw in cancer patients. *Ann N Y Acad Sci.* 2011; 1218:47-54.

113. Holzinger D, Seemann R, Matoni N et al. Effect of dental implants on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014;72(10):1-8.
114. Hutchinson M, O'Ryan F, Chavez V et al. Radiographic findings in bisphosphonate-treated patients with stage 0 disease in the absence of bone exposure. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010 Sep;68(9):2232-40.
115. Jarnbring F, Kashani A, Björk A et al. Role of intravenous dosage regimens of bisphosphonates in relation to other aetiological factors in the development of osteonecrosis of the jaws in patients with myeloma. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2015;53(10):1007-1011.
116. Junquera L, Gallego L, Cuesta P et al. Clinical experiences with bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: analysis of 21 cases. *Am J Otolaryngol.* 2009;30(6):390-395.
117. Kakehashi H, Ando T, Minamizato T et al. Administration of teriparatide improves the symptoms of advanced bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: preliminary findings. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2015;44(12):1558-1564.
118. Kalyan S, Wang J, Quabius ES et al. Systemic immunity shapes the oral microbiome and susceptibility to bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. *J Transl Med.* 2015 Jul 4; 13:212.
119. Kämmerer PW, Thiem D, Eisenbeiß C et al. Surgical evaluation of panoramic radiography and cone beam computed tomography for therapy planning of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2016;121(4):419-424.
120. Kaneko K, Takahashi H. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the palatal torus. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2014;76(6):353-356.
121. Kato GF, Lopes RN, Jaguar GC et al. Evaluation of socket healing in patients undergoing bisphosphonate therapy: experience of a single Institution. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* Jul 2013;18(4):650-656.
122. Katsarelis H, Shah NP, Dhariwal DK, Pazianas M. Infection and medication-related osteonecrosis of the jaw. *J Dent Res.* 2015;94(4):534-539.
123. Kavanagh KL, Guo K, Dunford JE, et al. The molecular mechanism of nitrogen-containing bisphosphonates as antiosteoporosis drugs. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006 May 16;103(20):7829-7834.
124. Khan AA, Morrison A, Hanley DA et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res.* 2015;30(1):3-23.
125. Khosla S, Burr D, Cauley J et al. 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):1479-1491.
126. Kilic E., Gonen Z. B., Alkan A. Osteonecrosis related to oral bisphosphonate usage: case report and review of treatment strategies. *Journal of International Dental & Medical Research.* Apr2012, Vol. 5 Issue 1:45-48.

127. Kim HJ, Park TJ, Ahn KM. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in metastatic breast cancer patients: a review of 25 cases. *Maxillofac Plast Reconstr Surg.* 2016 Feb;38(1):6.
128. Kim Y, Lee HY, Yoon HJ, Kim BS. Utility of 18F-fluorodeoxy glucose and 18F-sodium fluoride positron emission tomography/computed tomography in the diagnosis of medication-related osteonecrosis of the jaw: A preclinical study in a rat model. *J Craniomaxillofac Surg.* 2016;44(4):357-363.
129. King AE, Umland EM. Osteonecrosis of the jaw in patients receiving intravenous or oral bisphosphonates. *Pharmacotherapy.* 2008;28(5):667-677.
130. Kolokythas A, Karras M, Collins E et al. Salivary Biomarkers Associated With Bone Deterioration in Patients With Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* 2015;73(9):1741-1747.
131. Kos M. Association of dental and periodontal status with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. A retrospective case controlled study. *Arch Med Sci.* 2014;10(1):117-123.
132. Kos M. Incidence and risk predictors for osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. *Arch Med Sci.* 2015;11(2):319-324.
133. Kos M, Brusco D, Kuebler J, Engelke W. Clinical comparison of patients with osteonecrosis of the jaws, with and without a history of bisphosphonates administration. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2010 Nov;39(11):1097-102.
134. Kos M., Kuebler J. F., Luczak K., Engelke W. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a review of 34 cases and evaluation of risk. *Journal of cranio-maxillo-facial surgery: official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery,* 2010. 38(4):255–259.
135. Kuijpers SC, van Roessel EW, van Merkesteyn JP. Unusual case of a conservatively treated pathological fracture after sequestrectomy in a patient with long-term oral bisphosphonate use. *J Craniomaxillofac Surg.* 2011 Jan;39(1):69-72.
136. 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 Jun;67(6):1167-73.
137. Kwon YD, Ohe JY, Kim DY et al. Retrospective study of two biochemical markers for the risk assessment of oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: can they be utilized as risk markers? *Clin Oral Implants Res.* 2011 Jan;22(1):100-5.
138. Landesberg R, Cozin M, Cremers S et al. Inhibition of oral mucosal cell wound healing by bisphosphonates. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008 May;66(5):839-47.
139. Landesberg R, Eisig S, Fennoy I, Siris E. Alternative indications for bisphosphonate therapy. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009 May;67(5 Suppl):27-34.
140. Langer C, Hirsh V. Skeletal morbidity in lung cancer patients with bone metastases: demonstrating the need for early diagnosis and treatment with bisphosphonates. *Lung Cancer.* 2010 Jan;67(1):4-11.

141. Lazarovici TS, Mesilaty-Gross S, Vered I et al. Serologic bone markers for predicting development of osteonecrosis of the jaw in patients receiving bisphosphonates. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010 Sep;68(9):2241-7.
142. Lazarovici TS, Yahalom R, Taicher S et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw associated with dental implants. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010 Apr;68(4):790-6.
143. Lee PB, Kiss AS, Nguyen AL et al. Evaluation of serum biomarkers IL-17 and CTX for BRONJ: a pilot clinical case-control study. *J Calif Dent Assoc.* 2013;41(11):819-823
144. Lesclous P, Abi Najm S, Carrel JP et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a key role of inflammation? *Bone.* 2009 Nov;45(5):843-52.
145. Lesclous P, Grabar S, Abi Najm S et al. Relevance of surgical management of patients affected by bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. A prospective clinical and radiological study. *Clin Oral Investig.* 2014;18(2):391-399.
146. Levin L, Laviv A, Schwartz-Arad D. Denture-related osteonecrosis of the maxilla associated with oral bisphosphonate treatment. *J Am Dent Assoc.* 2007 Sep;138(9):1218-20.
147. Lo JC, O'Ryan FS, Gordon NP et al. Predicting Risk of Osteonecrosis of the Jaw with Oral Bisphosphonate Exposure (PROBE) Investigators. Prevalence of osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010 Feb;68(2):243-53.
148. Lodi G, Sardella A, Salis A et al. Tooth extraction in patients taking intravenous bisphosphonates: a preventive protocol and case series. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010;68(1):107-110.
149. Malmgren B, Aström E, Söderhäll S. No osteonecrosis in jaws of young patients with osteogenesis imperfecta treated with bisphosphonates. *J Oral Pathol Med.* 2008;37(4):196-200.
150. Martin DC, O'Ryan FS, Indresano AT et al. Characteristics of implant failures in patients with a history of oral bisphosphonate therapy. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010 Mar;68(3):508-14.
151. Martins MA, Martins MD, Lascala CA et al. Association of laser phototherapy with PRP improves healing of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in cancer patients: a preliminary study. *Oral Oncol.* 2012 Jan;48(1):79-84.
152. Marx, RE. *Oral & Intravenous Bisphosphonate–Induced Osteonecrosis of the Jaws: History, Etiology, Prevention, and Treatment.* Chicago: Quintessence, 2007, p12
153. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003 Sep;61(9):1115-7.
154. Marx RE. Reconstruction of defects caused by bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67(5 Suppl):107-119.
155. 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 Dec;65(12):2397-410.

156. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg.* 2005 Nov;63(11):1567-75.
157. Mast G, Otto S, Mücke T et al. Incidence of maxillary sinusitis and oro-antral fistulae in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Craniomaxillofac Surg.* 2012 Oct;40(7):568-71.
158. Maurer P, Sandulescu T, Kriwalsky MS et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the maxilla and sinusitis maxillaris. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2011 Mar;40(3):285-91.
159. Mawardi H, Treister N, Richardson P et al. Sinus tracts - an early sign of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws? *J Oral Maxillofac Surg.* 2009 Mar;67(3):593-601.
160. Mehrotra B. Bisphosphonates--role in cancer therapies. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009 May;67:19-26.
161. Mehrotra B, Ruggiero S. Bisphosphonate complications including osteonecrosis of the jaw. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2006:356-60, 515.
162. Menshutkin N 1865 Ueber die Einwirkung des Chloracetyls auf phosphorige Saure. *Ann Chem Pharm* 133: 317–320.
163. 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(1):83-93.
164. Molcho S, Peer A, Berg T et al. Diabetes microvascular disease and the risk for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a single center study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(11):1807-1812.
165. Morag Y, Morag-Hezroni M, Jamadar DA et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a pictorial review. *Radiographics.* 2009;29(7):1971-1984.
166. Moretti F, Pelliccioni GA, Montebugnoli L, Marchetti C. A prospective clinical trial for assessing the efficacy of a minimally invasive protocol in patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2011;112(6):777-782.
167. Mozzati M, Arata V, Giacomello M et al. Failure risk estimates after dental implants placement associated with plasma rich in growth factor-Endoret in osteoporotic women under bisphosphonate therapy. *J Craniofac Surg.* 2015;26(3):749-755.
168. Mozzati M, Gallesio G, Arata V et al. Platelet-rich therapies in the treatment of intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a report of 32 cases. *Oral Oncol.* 2012 May;48(5):469-74.
169. Nashi M, Kishimoto H, Kobayashi M et al. Incidence of antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw: A multicenter retrospective epidemiological study in Hyogo Prefecture, Japan. *J Dent Sci.* 2023;18(3):1156-1163.

170. Nicolatou-Galitis O, Papadopoulou E, Sarri T, et al. Osteonecrosis of the jaw in oncology patients treated with bisphosphonates: prospective experience of a dental oncology referral center. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2011;112(2):195-202.
171. Nicolatou-Galitis O, Papadopoulou E, Vardas E, et al. Alveolar bone histological necrosis observed prior to extractions in patients, who received bone-targeting agents. *Oral Dis.* 2020;26(5):955-966.
172. Nicolatou-Galitis O, Razis E, Galiti D, et al. Periodontal disease preceding osteonecrosis of the jaw (ONJ) in cancer patients receiving antiresorptives alone or combined with targeted therapies: report of 5 cases and literature review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2015;120(6):699-706.
173. Nisi M, La Ferla F, Karapetsa D 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.
174. Office of the Surgeon General (US). Bone Health and Osteoporosis: A Report of the Surgeon General. Rockville (MD): Office of the Surgeon General (US); 2004. PMID: 20945569.
175. O'Ryan FS, Khoury S, Liao W et al. Intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: bone scintigraphy as an early indicator. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009 Jul;67(7):1363-72.
176. O'Ryan FS, Lo JC. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure: clinical course and outcomes. *J Oral Maxillofac Surg.* 2012 Aug;70(8):1844-53.
177. Ohbayashi Y, Nakai F, Iwasaki A et al. The utility of bone scintigraphy in the assessment of mandibular metabolism during long-term bisphosphonate administration. *Odontology.* 2017;105(3):382-390.
178. Ohe JY, Kwon YD, Lee HW. Bisphosphonates modulate the expression of OPG and M-CSF in hMSC-derived osteoblasts. *Clin Oral Investig.* 2012;16(4):1153-1159.
179. Otto S, Hafner S, Mast G et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: is pH the missing part in the pathogenesis puzzle? *J Oral Maxillofac Surg.* 2010 May;68(5):1158-61.
180. Otto S, Marx RE, Tröltzsch M, et al. Comments on "diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus". *J Bone Miner Res.* 2015;30(6):1113-1115.
181. Otto S, Pautke C, Van den Wyngaert T et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Prevention, diagnosis and management in patients with cancer and bone metastases. *Cancer Treat Rev.* 2018; 69:177-187
182. Otto S, Schreyer C, Hafner S et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws - characteristics, risk factors, clinical features, localization and impact on oncological treatment. *J Craniomaxillofac Surg.* 2012 Jun;40(4):303-9.

183. Otto S, Tröltzsch M, Jambrovic V, et al. Tooth extraction in patients receiving oral or intravenous bisphosphonate administration: A trigger for BRONJ development? *J Craniomaxillofac Surg.* 2015;43(6):847-854.
184. Pautke C, Bauer F, Bissinger O et al. Tetracycline bone fluorescence: a valuable marker for osteonecrosis characterization and therapy. *Journal of oral and maxillofacial surgery: official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 2010 68(1):125–129.
185. 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 Jan;69(1):84-91.
186. Pautke C, Otto S, Reu S et al. Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw--manifestation in a microvascular iliac bone flap. *Oral Oncol.* 2011 May;47(5):425-9.
187. Pechalova P, Bakardjiev A, Zaprianov Z et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws - report of three cases in Bulgaria and review of the literature. *S. Acta Clin Croat.* 2011 Jun;50(2):273-9.
188. Pedlar J., Frame J. *Oral and maxillofacial surgery.* Churchill Livingstone Elsevier, UK, 2010, 2nd edition, p:42, 69, 108, 157
189. Pelaz A, Junquera L, Gallego L et al. Epidemiology, pharmacology and clinical characterization of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. A retrospective study of 70 cases. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2015;66(3):139-147.
190. 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.
191. Reid IR. Osteonecrosis of the jaw: who gets it, and why? *Bone.* 2009 Jan;44(1):4-10.
192. Reid IR, Bolland MJ, Grey AB. Is bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw caused by soft tissue toxicity? *Bone.* 2007 Sep;41(3):318-20.
193. Rizzoli R, Burlet N, Cahall D et al. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonate treatment for osteoporosis. *Bone.* 2008;42(5):841-847.
194. Rodan G, Fleisch H. Bisphosphonates: Mechanisms of Action *J. Clin. Invest.* The American Society for Clinical Investigation, Inc. Volume 97, Number 12, June 1996:2692–2696
195. Rotaru H, Kim MK, Kim SG, Park YW. Pedicled buccal fat pad flap as a reliable surgical strategy for the treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw. *J Oral Maxillofac Surg.* 2015;73(3):437-442.
196. Rugani P, Acham S, Truschnegg A et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: surgical treatment with ErCrYSGG-laser. Case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2010 Dec;110(6) :1-6.
197. Ruggiero SL. Guidelines for the diagnosis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2007;4(1):37-42.

198. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael L et al. 2009. American association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws-2009 Update. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 67:2-12, 2009, Suppl 1
199. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw-2014 update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014;72(10):1938-1956.
200. Ruggiero S, Gralow J, Marx RE et al. Practical guidelines for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. *J Oncol Pract.* 2006 Jan;2(1):7-14.
201. Ruggiero S, Mehrotra B, Rosenberg T, Engroff S. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: A Review of 63 Cases. *Joms.* Feb. 2004. 62:527-534.
202. Rupel K, Ottaviani G, Gobbo M, et al. A systematic review of therapeutical approaches in bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Oral Oncol.* 2014;50(11):1049-1057.
203. Russell RG. Bisphosphonates: from bench to bedside. *Ann N Y Acad Sci.* 2006 Apr; 1068:367-401.
204. Russell RG, Muhlbauer RC, Bisaz S et al. The influence of pyrophosphate, condensed phosphates, phosphonates and other phosphate compounds on the dissolution of hydroxyapatite in vitro and on bone resorption induced by parathyroid hormone in tissue culture and in thyroparathyroidectomised rats. *Calcif Tissue Res.* 1970;6(3):183-96.
205. Ryan JL, Larson E. Osteonecrosis of the Torus Palatinus in the Setting of Long-Term Oral Bisphosphonate Use-A Case Report. *S D Med.* 2016;69(1):23-25.
206. Saffar JL, Lasfargues JJ, Cherruau M. Alveolar bone and the alveolar process: the socket that is never stable. *Periodontol 2000.* 1997; 13:76-90.
207. Saia G, Blandamura S, Bettini G et al. Occurrence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw after surgical tooth extraction. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010 Apr;68(4):797-804.
208. Sambrook P, Olver I, Goss A. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. *Aust Fam Physician.* 2006;35(10):801-803.
209. Sanchis JM, Bagán JV, Murillo J et al. Risk of developing BRONJ among patients exposed to intravenous bisphosphonates following tooth extraction. *Quintessence Int.* 2014;45(9):769-777.
210. Sarasquete ME, García-Sanz R, Marín L et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw is associated with polymorphisms of the cytochrome P450 CYP2C8 in multiple myeloma: a genome-wide single nucleotide polymorphism analysis. *Blood.* 2008 Oct 1;112(7):2709-12.
211. Sawatari Y, Marx RE. Bisphosphonates and bisphosphonate induced osteonecrosis. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2007 Nov;19(4):487-98.
212. Schmidt GA, Horner KE, McDanel D et al. Risks and benefits of long-term bisphosphonate therapy. *Am J Health Syst Pharm.* 2010;67(12):994-1001.

213. Schmidt, A., Rutledge S.J., Endo N. et al. 1996. Protein-tyrosine phosphatase activity regulates osteoclast formation and function: inhibition by alendronate. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 93:3068–3073.
214. Schubert M, Klatte I, Linek W et al. The saxon bisphosphonate register - therapy and prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Oral Oncol.* 2012;48(4):349-354.
215. Schwartz S, Joseph C, Iera D, Vu DD. Bisphosphonates, osteonecrosis, osteogenesis imperfecta and dental extractions: a case series. *J Can Dent Assoc.* 2008;74(6):537-542.
216. Scoletta M, Arduino PG, Dalmaso P et al. Treatment outcomes in patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a prospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2010 Jul;110(1):46-53.
217. Scoletta M, Arduino PG, Pol R et al. Initial experience on the outcome of teeth extractions in intravenous bisphosphonate-treated patients: a cautionary report. *J Oral Maxillofac Surg.* 2011 Feb;69(2):456-62.
218. Sedghizadeh PP, Kumar SK, Gorur A et al. Identification of microbial biofilms in osteonecrosis of the jaws secondary to bisphosphonate therapy. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008 Apr;66(4):767-75.
219. Seth R, Futran ND, Alam DS, Knott PD. Outcomes of vascularized bone graft reconstruction of the mandible in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Laryngoscope.* 2010 Nov;120(11):2165-71.
220. Shane E, Goldring S, Christakos S et al. Osteonecrosis of the jaw: more research needed. *J Bone Miner Res.* 2006;21(10):1503-1505.
221. Shibahara T, Morikawa T, Yago K et al. National Survey on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws in Japan. *J Oral Maxillofac Surg.* 2018;76(10):2105-2112.
222. Shinoda, H., Adamek G., Felix R. et al. 1983. Structure-activity relationships of various bisphosphonates. *Calcif. Tissue Int.* 35:87–99.
223. Shintani T, Hayashido Y, Mukasa H et al. Comparison of the prognosis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw caused by oral and intravenous bisphosphonates. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2015;44(7):840-844.
224. Silva LF et al. Surgical management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: literature review. *Oral Maxillofac Surg.* 2016 Mar;20(1):9-17
225. Silverman SL, Landesberg R. Osteonecrosis of the jaw and the role of bisphosphonates: a critical review. *Am J Med.* 2009;122(2 Suppl):33-45.
226. Simov R., P. Pechalova, A. Bakardjiev E et al. Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Maxilla. *International Journal of Case Reports in Medicine*, Vol. 2013 (2013), Article ID 535319
227. Simpione G, Caldas RJ, Soares MQS et al. Tomographic study of Jaw bone changes in patients with bisphosphonate-related osteonecrosis. *J Clin Exp Dent.* 2020;12(3): e285-e290.

228. Soutome S, Hayashida S, Funahara M et al. Factors affecting development of medication-related osteonecrosis of the jaw in cancer patients receiving high-dose bisphosphonate or denosumab therapy: Is tooth extraction a risk factor? *PLoS One*. 2018;13(7)
229. Soydan SS, Araz K, Senel FV et al. Effects of alendronate and pamidronate on apoptosis and cell proliferation in cultured primary human gingival fibroblasts. *Hum Exp Toxicol*. 2015;34(11):1073-1082.
230. Stanton DC, Balasanian E. Outcome of surgical management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: review of 33 surgical cases. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009 May;67(5):943-50.
231. Steed DL. Debridement. *Am J Surg*. 2004;187(5A):71-74.
232. Stockmann P, Burger M, von Wilmowsky C et al. The outcome after surgical therapy of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw--results of a clinical case series with an average follow-up of 20 months. *Clin Oral Investig*. 2014;18(4):1299-1304.
233. Stockmann P, Hinkmann FM, Lell MM et al. Panoramic radiograph, computed tomography or magnetic resonance imaging. Which imaging technique should be preferred in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw? A prospective clinical study. *Clin Oral Investig*. 2010;14(3):311-317.
234. Stockmann P, Vairaktaris E, Wehrhan F et al. Osteotomy and primary wound closure in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a prospective clinical study with 12 months follow-up. *Support Care Cancer*. 2010;18(4):449-460.
235. Store G, Larheim TA. Mandibular osteoradionecrosis: a comparison of computed tomography with panoramic radiography. *Dentomaxillofac Radiol*. 1999;28(5):295-300.
236. Sun J, Wen X, Jin F et al. Bioinformatics analyses of differentially expressed genes associated with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma. *Oncotargets Ther*. 2015 Sep: 2681-2688.
237. Tardast A, Sjöman R, Løes S, Abtahi J. Bisphosphonate associated osteomyelitis of the jaw in patients with bony exposure: prevention, a new way of thinking. *J Appl Oral Sci*. 2015;23(3):310-314.
238. Taylor K. H., Middlefell L. S., Mizen K. D. Osteonecrosis of the jaws induced by anti-RANK ligand therapy. *The British journal of oral & maxillofacial surgery*, 2010, 48(3):221–223.
239. Then C, Hörauf N, Otto S et al. Incidence and risk factors of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients having undergone autologous stem cell transplantation. *Onkologie*. 2012;35(11):658-664.
240. Thomas C, Spanidis M, Engel C, et al. Bone scintigraphy predicts bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw (BRONJ) in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *Clin Oral Investig*. 2016;20(4):753-758
241. Thumbigere-Math V, Michalowicz BS, Hodges JS et al. Periodontal disease as a risk factor for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Periodontol*. 2014;85(2):226-233.

242. Thumbigere-Math V, Michalowicz BS, Hughes PJ et al. Serum markers of bone turnover and angiogenesis in patients with Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the jaw after discontinuation of long-term intravenous bisphosphonate therapy. *J Oral Maxillofac Surg.* 2016;74(4):738-746.
243. Tieg RD. Paget's disease of bone: indications for treatment and goals of therapy. *Clin Ther.* 1997 Nov-Dec;19(6):1309-29; discussion 1523-4.
244. Treister N, Sheehy N, Bae EH et al. Dental panoramic radiographic evaluation in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Oral Dis.* 2009;15(1):88-92.
245. Truong SV, Chang LC, Berger TG. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw presenting as a cutaneous dental sinus tract: a case report and review of the literature. *J Am Acad Dermatol.* 2010 Apr;62(4):672-6.
246. Tubiana-Hulin M, Spielmann M, Roux C et al. Physiopathology and management of osteonecrosis of the jaws related to bisphosphonate therapy for malignant bone lesions. A French expert panel analysis. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2009;71(1):12-21.
247. Turner B, Ali S, Pati J et al. Retrospective Audit: Does Prior Assessment by Oral and Maxillofacial Surgeons Reduce the Risk of Osteonecrosis of The Jaw in Patients Receiving Bone-Targeted Therapies for Metastatic Cancers to the Skeleton? Part II. *Urol Nurs.* 2016;36(3):117-132.
248. United States Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research: Reclass label information. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label_ApprovalHistory. Accessed March 13, 2009
249. Utreja A, Almas K, Javed F. Dental extraction as a risk factor for bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw in cancer patients: an update. *Odontostomatol Trop.* 2013;36(142):38-46.
250. Vahtsevanos K, Kyrgidis A, Verrou E 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.
251. Verdijk R, Franke HR, Wolbers F, Vermes I. Differential effects of bisphosphonates on breast cancer cell lines. *Cancer Lett.* 2007 Feb 8;246(1-2):308-12.
252. Vescovi P, Campisi G, Fusco V, et al. Surgery-triggered and non surgery-triggered Bisphosphonate-related Osteonecrosis of the Jaws (BRONJ): A retrospective analysis of 567 cases in an Italian multicenter study. *Oral Oncol.* 2011;47(3):191-194.
253. Vescovi P, Meleti M, Merigo E et al. Case series of 589 tooth extractions in patients under bisphosphonates therapy. Proposal of a clinical protocol supported by Nd:YAG low-level laser therapy. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* Jul 2013;18(4):680-685.

254. Vescovi P, Merigo E, Meleti M et al. Bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaws: a concise review of the literature and a report of a single-centre experience with 151 patients. *J Oral Pathol Med*. 2012 Mar;41(3):214-21.
255. Von Moos R, Ibandronate provides efficacy and safety in the treatment of metastatic bone disease, *European Journal of Cancer Supplements*, Volume 4, Issue 8, 2006, Pages 13-18
256. Von Wower N. Variations in structure within the trabecular bone of the mandible. *Scand J Dent Res*. 1977;85(7):613-622.
257. Walton K, Grogan TR, Eshaghzadeh E et al. Medication related osteonecrosis of the jaw in osteoporotic vs oncologic patients-quantifying radiographic appearance and relationship to clinical findings. *Dentomaxillofac Radiol*. 2019;48(1):20180128.
258. Wang EP, Kaban LB, Strewler GJ et al. Incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma and breast or prostate cancer on intravenous bisphosphonate therapy. *J Oral Maxillofac Surg*. 2007;65(7):1328-1331.
259. Watts NB. Treatment of osteoporosis with bisphosphonates. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1998 Jun;27(2):419-39.
260. Watts NB, Chesnut CH 3rd, Genant HK et al. History of etidronate. *Bone*. 2020; 134:115222.
261. Wei X., Pushalkar S., Estilo C. et al. Molecular profiling of oral microbiota in jawbone samples of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. 2012. *Oral diseases*, 18(6): 602–612.
262. Wilde F, Heufelder M, Lorenz K et al. Prevalence of cone beam computed tomography imaging findings according to the clinical stage of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2012;114(6):804-811.
263. Wilde F, Heufelder M, Winter K et al. The role of surgical therapy in the management of intravenous bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2011 Feb;111(2):153-63.
264. Williamson RA. Surgical management of bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaws. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2010 Mar;39(3):251-5.
265. Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med*. 2006 May 16;144(10):753-61.
266. Wutzl A, Biedermann E, Wanschitz F et al. Treatment results of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Head Neck*. 2008;30(9):1224-1230.
267. Wutzl A, Pohl S, Sulzbacher I et al. Factors influencing surgical treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Head Neck*. 2012;34(2):194-200.
268. Yamachika E, Matsubara M, Ikeda A et al. Treatment of Osteonecrosis of the Jaw. *J Craniofac Surg*. 2015;26(7):575-577.
269. Yarom N, Shapiro CL, Peterson DE et al. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: MASCC/ISOO/ASCO Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2019;37(25):2270-2290.

270. Yarom N, Yahalom R, Shoshani Y et al. Osteonecrosis of the jaw induced by orally administered bisphosphonates: incidence, clinical features, predisposing factors and treatment outcome. *Osteoporos Int.* 2007;18(10):1363-1370.
271. Yasui T, Nagamine H, Tanaka K et al. Treatment outcomes and time to healing of medication-related osteonecrosis of the jaw based on image findings. *Dentomaxillofac Radiol.* 2023;52(5):20220352.
272. Yazdi PM, Schiodt M. Dentoalveolar trauma and minor trauma as precipitating factors for medication-related osteonecrosis of the jaw (ONJ): a retrospective study of 149 consecutive patients from the Copenhagen ONJ Cohort. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2015;119(4):416-422.
273. Yoneda T, Hagino H, Sugimoto T et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: position paper from the Allied Task Force Committee of Japanese Society for Bone and Mineral Research, Japan Osteoporosis Society, Japanese Society of Periodontology, Japanese Society for Oral and Maxillofacial Radiology, and Japanese Society of Oral and Maxillofacial Surgeons. *J Bone Miner Metab.* 2010;28(4):365-383.
274. Yoshiga D, Nakamichi I, Yamashita Y et al. Prognosis factors in the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw - Prognostic factors in the treatment of BRONJ. *J Clin Exp Dent.* 2014;6(1): 22-28.
275. Zadik Y, Benoliel R, Fleissig Y, Casap N. Painful trigeminal neuropathy induced by oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a new etiology for the numb-chin syndrome. *Quintessence Int.* 2012 Feb;43(2):97-104.
276. Zafar S, Coates DE, Cullinan MP et al. Effects of zoledronic acid and geranylgeraniol on the cellular behavior and gene expression of primary human alveolar osteoblasts. *Clin Oral Investig.* 2016;20(8):2023-2035.
277. Zandi M, Dehghan A, Ghadermazi K et al. Perioperative discontinuation of intravenous bisphosphonate therapy reduces the incidence and severity of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: A randomized, controlled, prospective experimental study in rats. *J Craniomaxillofac Surg.* 2015;43(9):1823-1828.