

## Εκδήλωση οστεομυελίτιδας των γνάθων μετά από εξαγωγές δοντιών

N. ΚΥΡΚΟΥ<sup>1</sup>, Κ. ΑΝΑΓΝΩΣΤΟΠΟΥΛΟΥ<sup>1</sup>, Χ. ΔΑΡΔΑΜΠΟΥΝΗ<sup>1</sup>, Α. ΤΣΙΡΛΗΣ<sup>2</sup>

Εργαστήριο Οδοντοφατνιακής Χειρουργικής, Χειρουργικής Εμφυτευματολογίας και Ακτινολογίας, Τμήμα Οδοντιατρικής σχολής Α.Π.Θ.

## Manifestation of osteomyelitis of the jaws after tooth extraction

N. KYRKOU<sup>1</sup>, K. ANAGNOSTOPOULOU<sup>1</sup>, C. DARDAMPOUNI<sup>1</sup>, A. TSIRLIS<sup>2</sup>

Department of Dentoalveolar Surgery, Implantology and Oral Radiology AUTH

### Περίληψη

Η οστεομυελίτιδα είναι μία λοίμωξη του οστού, η οποία ξεκινάει από το σπογγώδες οστό και επεκτείνεται στο συμπαγές, στο περίοστεο και κάποιες φορές και στο βλεννογόνο του στόματος, δημιουργώντας ενδοστοματικό συρίγγιο. Επεκτείνεται, προκαλώντας συμπίεση της περιφερικής και κεντρικής αιμάτωσης, με αποτέλεσμα τη μειωμένη αιματική παροχή και την νέκρωση του οστού της περιοχής. Ο αιτιολογικός παράγοντας της οστεομυελίτιδας είναι ο μικροβιακός. Η εκδήλωση της νόσου στα οστά των γνάθων διαφοροποιείται από άλλες μορφές οστεομυελίτιδας λόγω της ύπαρξης των δοντιών που αποτελούν δίοδο μικροβίων στο υποκείμενο οστό. Κρίσιμοι παράγοντες για την ανάπτυξη της αποτελούν ο αριθμός των παθογόνων μικροβίων, η μολυσματικότητά τους, η τοπική και συστηματική ανοσία των ξενιστών και η τοπική αιμάτωση των ιστών. Οστεομυελίτιδα μπορεί να αναπτυχθεί τόσο σε ασθενείς με ελεύθερο ιατρικό ιστορικό, εάν παρατηρηθεί κάποια διαταραχή στους παραπάνω παράγοντες, όσο και σε ασθενείς με επιβαρυσμένο ή παθολογικό υπόστρωμα (αρρυθμιστος σακχαρώδης διαβήτης, αλκοολισμός, διάφορες συστηματικές νόσοι κλπ.)

Στην παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση διερευνάται κατά πόσο είναι πιθανή η εκδήλωση οστεομυελίτιδας μετά από εξαγωγές δοντιών και ποιες νοσολογικές οντότητες συνεργούν για την εμφάνιση της νόσου.

Λέξεις κλειδιά: οστεομυελίτιδα, εξαγωγή, επιβαρυσμένο ιατρικό ιστορικό, μικροβιακή λοίμωξη

### Summary

Osteomyelitis can be defined as an inflammatory condition of the bone, which begins from the cancellous bone and extends to the cortical bone and also to the periosteum. While the inflammation expands, it causes compression of the peripheral and central perfusion, resulting in a decreased blood supply and bone necrosis of the region. Osteomyelitis is mainly caused by pathogenic microorganisms. The difference between osteomyelitis of the jaws and other types of osteomyelitis, is the presence of the teeth, that create a direct pathway for infectious and inflammatory agents to invade the bone. The number of pathogenic microorganisms, the virulence of pathogens, the local and systemic host immunity and the local tissue perfusion are the crucial factors for the inflammation to develop. Osteomyelitis can occur in people with free medical history -if one of the crucial factors mentioned is altered- as well as in medically compromised patients (e.g. patients with Diabetes Mellitus, alcoholic patients, patients with systemic diseases etc).

This systematic literature review aims to research whether osteomyelitis can occur after a tooth extraction and which disease entities can result in this ailment.

Key words: osteomyelitis, extraction, poor medical history, infection

## Εισαγωγή

Η οστεομυελίτιδα είναι μία λοίμωξη του οστού, η οποία ξεκινάει από τον μυελό των οστών και τους αγγειώδεις σωλήνες του Havers και του Volkmann, επεκτείνεται στο συμπαγές οστό, στο περίοστεο και μερικές φορές και στο βλεννογόνο του στόματος δημιουργώντας ενδοστοματικά συρίγγια. Οφείλεται στη δράση ποικίλων μικροοργανισμών, όπως είναι τα *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, στελέχη του *Actinomyces* και της *Prevotella*, *Propionibacterium acnes*, *Eikenella corrodens*. Με τη μόλυνση του μυελού ξεκινάει μία διαδικασία νέκρωσης, η οποία εξαπλώνεται προκαλώντας συμπίεση της περιφερικής και κεντρικής αιμάτωσης και φτάνει σταδιακά στη φλοιώδη μοίρα του οστού, ενώ επεκτείνεται τόσο στο περίοστεο όσο και στους γύρω μαλακούς ιστούς.

Ο νεκρωτικός ιστός προκαλεί έντονο πολλαπλασιασμό των μικροοργανισμών, ο οποίος αν δεν αντιμετωπισθεί, δεν επέρχεται επούλωση και προκαλείται οστεομυελίτιδα. Ενίοτε, τα νεκρωμένα τμήματα του οστού αποχωρίζονται από το υγιές, δημιουργώντας τα οστικά απολύματα<sup>1,2</sup>.

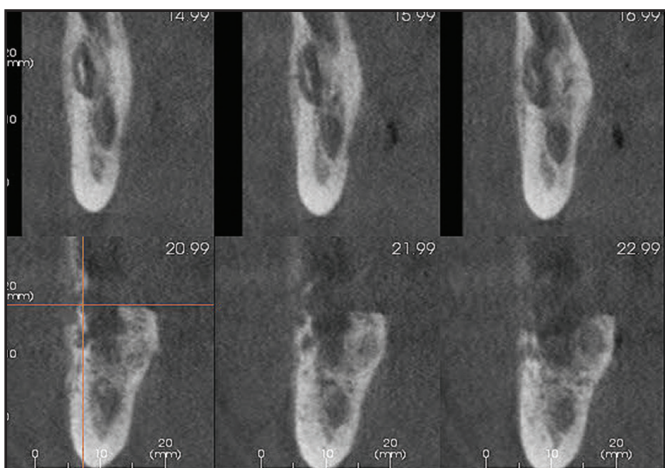
Περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1893 από τον Karl Garre, ο οποίος αναφέρθηκε σε μία νεκρωτική νόσο του κνημιαίου οστού που δεν υπάκουε σε θεραπεία<sup>3</sup>. Από τότε και για αρκετά χρόνια, αποτέλεσε μια διαδεδομένη νόσο με εμφάνιση και σε άλλα οστά πέραν της κνήμης. Βέβαια στις μέρες μας έχει σχεδόν εκλείψει, καθώς η ανακάλυψη και χρήση αντιβιοτικών ευρέως φάσματος έχουν περιορίσει σε μεγάλο βαθμό το ποσοστό εμφάνισής της<sup>2</sup>. Ως νόσος διακρίνεται σε οξεία και χρόνια οστεομυελίτιδα με βάση τα συμπτώματά της, καθώς και τη διάρκεια εμφάνισης αυτών.

Η οξεία μορφή έχει διάρκεια μέχρι και ένα μήνα από την εκδήλωση των συμπτωμάτων και έχει βαρύτερη κλινική εικόνα από τη χρόνια. Αρχικά, χαρακτηρίζεται από οξύ πόνο, πυρετό, κακουχία ή ακόμα και διαταραχή της αισθητικότητας του κάτω φατνιακού νεύρου, αν πρόκειται για την κάτω γνάθο. Στη συνέχεια αναπτύσσεται οίδημα, δημιουργούνται χώροι με πύον, συρίγγια ενδοστοματικά ή και εξωστοματι-

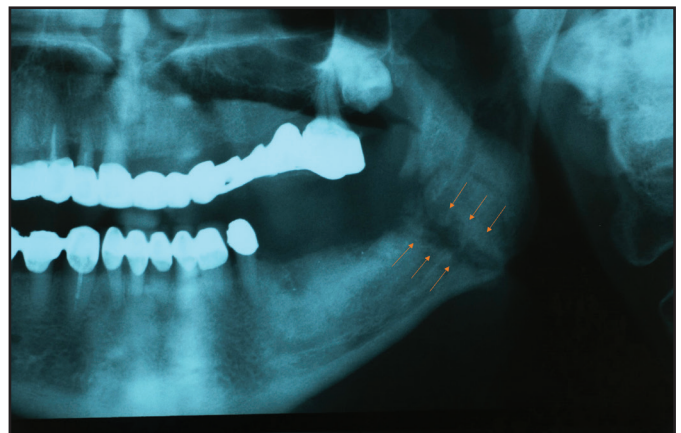
κά, διαπιστώνεται ευσειστότητα των δοντιών της περιοχής, τρισμός ή ακόμα και παθολογικό κάταγμα. Μπορεί να συνυπάρχουν πυρετός και λεμφαδενίτιδα. Εργαστηριακά ευρήματα αποτελούν τα αυξημένα λευκά αιμοσφαίρια και η αυξημένη ταχύτητα καθίζησης ερυθρών αιμοσφαιρίων<sup>4</sup>. Στο αρχικό στάδιο, η οστεομυελίτιδα δεν απεικονίζεται ακτινογραφικά.

Όταν αρχίσει η οστική νέκρωση και η ενδοοστική δημιουργία νεκρωτικών χώρων με πύον, τότε φαίνεται χαρακτηριστική ακτινολογική εικόνα οστεολυτικής βλάβης, που περιγράφεται σαν "σκοροφαγωμένη" ή "σαν βαμβάκι", με άλλοτε άλλο βαθμού ακτινοδιαυγαστικές ή ακτινοσκοιερές περιοχές με ασαφή όρια<sup>4</sup> (Εικόνα 1).

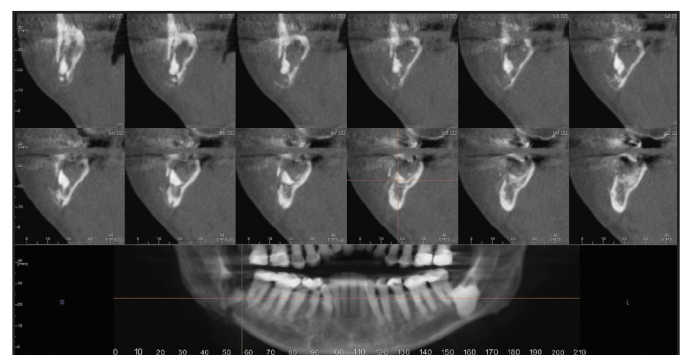
Η χρόνια οστεομυελίτιδα διακρίνεται σε δευτερογενή και πρωτοπαθή. Η χρόνια δευτερογενής έχει διάρκεια για περισσότερο από ένα μήνα από την έξαρση των συμπτωμάτων. Αποτελεί εξέλιξη μη θεραπευμένης οξείας και χαρακτηρίζεται από ύφεση των οξέων γενικών και τοπικών συμπτωμάτων, ενώ συνεχίζεται η εκτεταμένη οστική καταστροφή και ο σχηματισμός απολυμάτων με πιο ήπια κλινική εικόνα. Σε παραμελημένη λοίμωξη με εκτεταμένη οστική καταστροφή μπορεί να συμβεί ακόμη και αυτόματο κάταγμα της γνάθου. Ακτινογραφικά απεικονίζεται όπως περιγράφεται στην εξέλιξη της οξείας οστεομυελίτιδας δηλαδή με κατά τόπους περιοχές οστεολυσίας και δημιουργία οστικών απολυμάτων και συριγγίων<sup>1,4,5</sup> (Εικόνες 2,3).



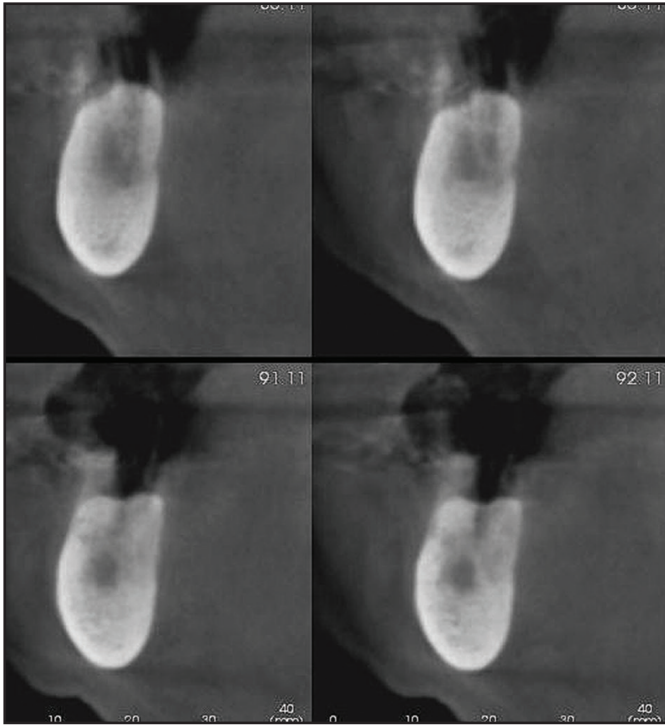
Εικόνα 1. Τυπική ακτινογραφική εικόνα οστεομυελίτιδας με χαρακτηριστικά σκοροφαγωμένης γνάθου.



Εικόνα 2. Ακτινογραφική εικόνα κατάγματος εξαιτίας οστεομυελίτιδας.



Εικόνα 3. Ακτινογραφική εικόνα κατάγματος εξαιτίας οστεομυελίτιδας.



**Εικόνα 4.** Αξονική τομογραφία με φανερή την οστεολυτική διεργασία λόγω οστεομυελίτιδας

Σε αντίθεση, η χρόνια πρωτοπαθής είναι μία μη-παραγωγική φλεγμονή χωρίς προηγούμενη οξεία φάση με άηλητε άλλη βαρύτητα και διάρκεια των συμπτωμάτων. Είναι αγνώστου αιτιολογίας με συχνότερη εμφάνιση στην κάτω γνάθο και σε νέα άτομα. Κλινικά εμφανίζεται σαν επώδυνη διόγκωση της γνάθου χωρίς διαπύηση και συρίγγια, ενώ συχνά συνυπάρχει τρισμός και λεμφαδενίτιδα. Μπορεί να εμφανίζει εξάρσεις και υφέσεις<sup>4</sup>.

Ακτινογραφικά χαρακτηρίζεται από διάχυτη αντίδραση του οστού με δημιουργία νέου σκληρυντικού οστού κατά τοπούς που εναλλιάσσεται με περιοχές υγιούς οστού και λίγες ακτινοδιαυγαστικές περιοχές. Λόγω της ακτινογραφικής αυτής εικόνας με την επικράτηση του σκληρυντικού οστού έχει ονομαστεί σκληρυντική οστεομυελίτιδα. Επίσης η οστεομυελίτιδα του Garri, αν και έχει ταξινομηθεί στο παρελθόν σαν χωριστή οντότητα, σήμερα θεωρείται μία μορφή πρωτοπαθούς χρόνιας οστεομυελίτιδας που απαντάται συχνότερα σε παιδιά και νέους<sup>4</sup> (Εικόνα 4).

Ο αιτιολογικός παράγοντας της οστεομυελίτιδας των γνάθων είναι ο μικροβιακός. Για τη λοίμωξη των μακρών οστών κυρίως ευθύνεται το μικρόβιο *Staphylococcus aureus*, ενώ στην κάτω γνάθο η λοίμωξη είναι πολυμικροβιακής αιτιολογίας και συμμετέχουν, σύμφωνα με μικροβιολογικές μελέτες, και άλλα είδη μικροβίων όπως τα *Propionibacterium acnes*, γένν από *Actinomyces*, *Staphylococcus epidermidis*, γένν από *Prevotella* και *Eikenella*<sup>1,6</sup>. Έχουν σημειωθεί, επίσης και λοιμώξεις από *Candida*<sup>2</sup> (Πίνακας I). Οι περισσότερες περιπτώσεις χρόνιας οστεομυελίτιδας των γνάθων οφείλονται σε οδοντογενείς λοιμώξεις, όπως μολυσμένα μετεξακτικά φατνία, πολφίτιδες που οδηγούν σε νέκρωση,

περιστεφανίτιδες, περιοδοντικά αποστήματα και φλεγμονές των ούλων<sup>7</sup>. Δευτερογενώς προκαλείται επιμόλυνση καταγμάτων των γνάθων, ενώ σπανιότερα μπορεί να αιτιολογηθεί από διασπορά μικροβίων αιματογενώς από άλλη μολυσματική εστία. Τέλος, κάποιες φορές δεν εντοπίζεται εμφανής αιτία<sup>4</sup> (Πίνακας II).

**Πίνακας I:** Μικροβιακή καλλιέργεια<sup>7</sup>

Sr.no	Βακτήρια	Ποσοστό
1	<i>Staphylococcus aureus</i>	88.2
2	<i>Klebsiella</i>	3.1
3	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	2.9
4	<i>Actinomyces</i>	1.7
5	<i>Streptococcus viridians</i>	1.6
6	Μη μικροβιακής αιτιολογίας	2.5

**Πίνακας II:** Κύριοι αιτιολογικοί παράγοντες χρόνιας πυώδους οστεομυελίτιδας γνάθου<sup>7</sup>

Αιτιολογικοί παράγοντες (Οδοντογενείς λοιμώξεις)	Συνολικά	Ποσοστό
Μολυσμένα μετεξακτικά φατνία	11	52.38
Πολφίτιδα	3	14.28
Περιοδοντικό απόστημα	3	14.28
Περιστεφανίτιδες	2	9.52
Φλεγμονές των ούλων	2	9.52

## Υλικά και μέθοδοι

Η εργασία αυτή αφορά βιβλιογραφική ανασκόπηση, για τη σύνθεση της οποίας χρησιμοποιήθηκαν 37 άρθρα που χρονολογούνται από το 1990 έως το 2017 και αναβρέθηκαν στο διαδίκτυο και πιο συγκεκριμένα στη ψηφιακή βιβλιογραφική βάση δεδομένων Pubmed. Επίσης χρησιμοποιήθηκαν 3 συγγράματα Ελλήνων και ξένων συγγραφέων.

## Συζήτηση

Η οστεομυελίτιδα εμφανίζεται στην κάτω γνάθο 3-19 φορές πιο συχνά σε σχέση με την άνω γνάθο, εξαιτίας της φτωχότερης αγγείωσης και της υψηλότερης πυκνότητας του οστού<sup>2</sup>. Πιο συχνά προσβάλλεται το σώμα της κάτω γνάθου, στη συνέχεια η γενεϊακή σύμφυση, η γωνία, ο ανιών κλάδος και ο κόνδυλος. Τα δύο φύλα προσβάλλονται με



την ίδια συχνότητα, ενώ φαίνεται πως η οστεομυελίτιδα εμφανίζεται συχνότερα μετά τη δεύτερη δεκαετία της ζωής, εξαιτίας αλληλαγών στην αιμάτωση και στο ανοσοποιητικό σύστημα των ενηλίκων<sup>2</sup>.

Η οστεομυελίτιδα των γνάθων και ιδιαίτερα η χρόνια, πρέπει να διακριθεί από άλλες καταστάσεις όπως η νόσος του Paget, το σάρκωμα Ewing, λοίμωξη των σιελογόνων αδένων, οστεοσαρκώματα, χονδροσαρκώματα, το non-Hodgkin's λέμφωμα και μεταστατικοί όγκοι. Η διαφορική διάγνωση επιτυγχάνεται με τη λήψη ιστορικού και μετά από βιοψία του οστού και καλλιέργεια<sup>2,5</sup>.

Προδιαθεσικοί παράγοντες, όπως είναι η ακτινοβολία, η κακοήθεια, η οστεοπέτρωση, η οστεοπόρωση και η νόσος του Paget, επιδρούν και διαφοροποιούν την αιμάτωση του οστού<sup>2</sup>. Επιπλέον, υπάρχουν αυξημένες πιθανότητες να εκδηλωθεί οστεομυελίτιδα, όταν συνυπάρχει επιβαρυνόμενο ή παθολογικό υπόστρωμα που προδιαθέτει στην εκδήλωση λοίμωξης όπως σε ασθενείς με αρρύθμιστο σακχαρώδη διαβήτη, ασθενείς με ανοσοκαταστολή, σε αλκοολικούς<sup>8</sup> (με χρόνια ηπατοπάθεια) και πιθανώς σε αυτούς με λήψη διφωσφονικών<sup>1</sup>.

Τέλος, στους προδιαθεσικούς παράγοντες συγκαταλέγονται η ελονοσία, η αναιμία, ο υποσιτισμός, η χρήση καπνού και απαγορευμένων ουσιών<sup>9</sup>.

## Ανασκόπηση της βιβλιογραφίας

Μετά από ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, οι προδιαθεσικοί παράγοντες που οδηγούν σε εκδήλωση οστεομυελίτιδας μετά από εξαγωγή δοντιού και που έχουν μελετηθεί περισσότερο είναι ο σακχαρώδης διαβήτης, η οστεοπέτρωση και η λήψη διφωσφονικών.

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι ένα μεταβολικό νόσημα που χαρακτηρίζεται από υψηλά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα (υπεργλυκαιμία)<sup>10</sup>. Ο παθογενετικός μηχανισμός της δράσης του περιλαμβάνει την αναχαίτηση της διήθησης των μακροφάγων, της αγγειογένεσης (μείωσης της αιμάτωσης των ιστών), της ινοπλασίας και της συγκέντρωσης του επανορθωτικού κολλαγόνου<sup>11,12</sup>.

Σε έρευνα των Peravali και συν. μελετήθηκαν 31 άτομα με οστεομυελίτιδα των γνάθων σε χρονικό διάστημα 6 ετών (2002-2008) στην Ινδία. Από αυτούς:

- Οι 21 ασθενείς ήταν άντρες και οι 10 γυναίκες με ηλικίες που κυμαίνονταν από 10 έως 65 χρόνων με μέσο όρο τα 44 χρόνια.
- Τα 16 άτομα εμφάνισαν οστεομυελίτιδα στην άνω γνάθο και τα υπόλοιπα 15 στην κάτω γνάθο.
- Οι 15 που εμφάνισαν οστεομυελίτιδα στην κάτω γνάθο είχαν ιστορικό επιβλαβών έξεων (αλκοόλη, κάπνισμα, κ.λ.π).
- Η πλειοψηφία (74%) είχε ως κύρια αιτιολογία για την εμφάνιση οστεομυελίτιδας τις οδοντογενείς λοιμώξεις, την ιγμορίτιδα (16%), το τραύμα (6.4%) ενώ ένας ασθενής εμφάνισε οστεομυελίτιδα κάτω γνάθου μετά

από ακτινοθεραπεία.

- Οι 22 είχαν ιστορικό συστηματικών νοσημάτων (70,9%). Από αυτούς οι 14 είχαν ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη και πιο συγκεκριμένα οι 2 με καλή έλεγχο της νόσου, οι 4 με φτωχό έλεγχο και οι 8 με μέτριο.
- Οι 6 είχαν μόνο ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη, ενώ οι υπόλοιποι εμφάνιζαν ταυτόχρονα και κάποιο άλλο συστηματικό νόσημα.
- Οι 11 από τους 16 ασθενείς με οστεομυελίτιδα στην άνω γνάθο είχαν ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη, ενώ από τους 15 ασθενείς που εμφάνισαν οστεομυελίτιδα στην κάτω γνάθο μόνο οι 3 είχαν ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη<sup>13</sup>.

Στην έρευνα των Muhammad Usman Akhtar και συν. εξετάστηκαν 18 άτομα με εκδήλωση οστεομυελίτιδας σε χρονικό διάστημα 5 χρόνων (2009-2013)

- 11 ασθενείς ήταν γυναίκες και 7 άντρες ενώ η ηλικία τους κυμαίνονταν από 40 έως 65 χρόνων.
- Όλοι οι ασθενείς ήταν χαμηλού κοινωνικοοικονομικού επιπέδου και προέρχονταν από αγροτικές περιοχές.
- Όλοι είχαν ιστορικό εξαγωγής δοντιών στην άνω ή στην κάτω γνάθο 2 μηνών τουλάχιστον.
- Όλοι είχαν ιατρικό ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη (100%).
- Το 77,7% των 18 ατόμων είχαν ιστορικό υπέρτασης.
- 2 γυναίκες λάμβαναν διφωσφονικά, η μία εκ των οποίων ενδοφλεβίως.
- Το 22,22% των 18 ατόμων δεν γνώριζαν ότι είχαν διαβήτη ή δεν λάμβαναν φαρμακευτική αγωγή.
- Το 72,22% των 18 ατόμων είχε αρρύθμιστο σακχαρώδη διαβήτη.
- Η αναλογία εμφάνισης στην άνω σε σύγκριση με την κάτω γνάθο είναι 17:1. Αυτό μπορεί να οφείλεται στις περισσότερες τραυματικές εξαγωγές των άνω δοντιών ή στις λιγότερες εξαγωγές δοντιών της κάτω γνάθου<sup>14</sup>.

Τέλος μια αναδρομική μελέτη που πραγματοποιήθηκε για χρονικό διάστημα 10 χρόνων (2005-2015) από τους Kochli Channappa Niranjana και συν. στη βόρεια Καρνάτακα στην Ινδία οδήγησε στα ακόλουθα ευρήματα:

- Από τις 5503 βιοψίες που πραγματοποιήθηκαν στο διάστημα αυτό των 10 ετών οι 50 διαγνώστηκαν ως οστεομυελίτιδα των γνάθων.
- Από τις 50 αυτές περιπτώσεις οστεομυελίτιδας οι 26 οφείλονταν σε μύκητες και οι υπόλοιπες 24 ήταν οξείες, χρόνιες ή οστεομυελίτιδες του Garre.
- Οι περιπτώσεις μυκητιασικής οστεομυελίτιδας κυμαίνονταν από τη 2<sup>η</sup> ως την 8<sup>η</sup> δεκαετία της ζωής ενώ οι υπόλοιπες κυμαίνονταν από την 1<sup>η</sup> ως την 7<sup>η</sup> δεκαετία.
- Από τα 26 περιστατικά μυκητιασικής οστεομυελίτιδας οι 16 ασθενείς είχαν σακχαρώδη διαβήτη, ενώ από τις υπόλοιπες 24 οξείες ή χρόνιες οστεομυελίτιδες μόνο 3 ασθενείς είχαν ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη.
- Από τα 26 περιστατικά μυκητιασικής οστεομυελίτιδας, 21 αφορούσαν την άνω γνάθο και συχνότερα την πρό-

σθια άνω περιοχή παρά την οπίσθια, ενώ τα 5 εκδηλώθηκαν στην κάτω γνάθο.

- Από τα μη-μυκητιασικής οστεομυελίτιδας περιστατικά, 21 εκδηλώθηκαν στην οπίσθια περιοχή της κάτω γνάθου, ενώ 3 εκδηλώθηκαν στην άνω γνάθο<sup>15</sup>.

Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, ένας προδιαθεσικός παράγοντας για την εμφάνιση οστεομυελίτιδας είναι η οστεοπέτρωση, μια σπάνια γενετική κληρονομική μεταβολική οστική διαταραχή, στην οποία το σπογγώδες οστό αντικαθίσταται από πυκνό συμπαγές οστόν λόγω του εκ γενετούς ελαττώματος στην ανάπτυξη και λειτουργία των οστεοκλαστών. Εμφανίζεται περίπου με συχνότητα 0,005<sup>16</sup>.

Η οστεομυελίτιδα αποτελεί συχνή επιπλοκή της οστεοπέτρωσης και συμβαίνει στις γνάθους με ποσοστό περίπου 10% και κατά βάση στην κάτω γνάθο συνήθως μετά από κάποια εξαγωγή, τραύμα ή χειρουργική έκθεση του παθολογικού οστού<sup>17,18</sup>. Η σπανιότερη εμφάνιση στην άνω γνάθο οφείλεται κυρίως στη μικρότερη ποσότητα φλοιώδους οστού και στην πλουσιότερη αγγείωση σε σχέση με την κάτω γνάθο<sup>18</sup>.

Κλινικά ευρήματα στη στοματική κοιλότητα, που συσχετίζονται με την οστεοπέτρωση, αποτελούν το μειωμένο μέγεθος του πολφού και των ριζών, η υποπλασία της αδμαντίνης, η πύκνωση της lamina dura, η στένωση των αγγειονευρώδων δεματίων, η εξάλειψη των μυελώδων χώρων και των πολφικών θαλάμων, η πρόωρη απώλεια των δοντιών καθώς και τα ελλείποντα και τα δυσπλαστικά δόντια στην κακοήθη μορφή<sup>16,19</sup>.

Μετά από κάθε χειρουργική παρέμβαση, ο ασθενής με οστεοπέτρωση εμφανίζει μειωμένη δυνατότητα επούλωσης. Επειδή η κύρια αιμάτωση της κάτω γνάθου προέρχεται από το περίοστεο, επιβάλλεται η κατά το δυνατόν λιγότερη διαταραχή αυτού ώστε να αποφευχθεί η επιδείνωση της νόσου. Οι χειρουργικές επεμβάσεις πρέπει να περιορίζονται στις απαραίτητες εξαγωγές συμπεριλαμβανοντας αντιβιοτική κάλυψη. Οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει να διατηρούν καλή οδοντική υγεία και στοματική υγιεινή και να προτιμάται συντηρητική θεραπεία έναντι της χειρουργικής<sup>19</sup>.

Στους ασθενείς με οστεοπέτρωση, η μειωμένη αιματική ροή στο οστό και η υπολειτουργικότητα των λευκών αιμοσφαιρίων μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την οστεομυελίτιδα μετά από εξαγωγή<sup>20</sup>. Επιπλέον, η μειωμένη αιματική κυκλοφορία μειώνει και τη διαθεσιμότητα των αντιβιοτικών στην προσβληθείσα περιοχή<sup>18</sup>.

Μετά από αναζήτηση στη βιβλιογραφία, αναφέρονται 16 περιστατικά οστεομυελίτιδας μετά από εξαγωγή δοντιών.

- Και στις 16 περιπτώσεις οι ασθενείς εμφανίζουν συμπτώματα οστεομυελίτιδας: οίδημα, έντονο πόνο, αποκαλυμμένο οστό στην περιοχή της εξαγωγής, ενδοστοματικά συρρίγια και έντονη πυόρροια.
- Στους 10 από τους ασθενείς έγιναν εξαγωγές στην κάτω γνάθο, ενώ στους 5 στην άνω γνάθο
- Σε όλες τις περιπτώσεις υπήρχε παθολογικό υπόστρω-

μα οστεοπέτρωσης, το οποίο δεν ήταν διαγνωσμένο στις 10 από αυτές, μέχρι οι ασθενείς να νοσήσουν.

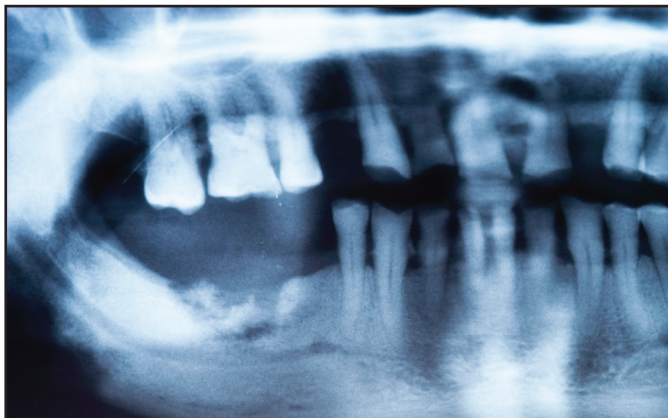
- Σε 14 ασθενείς οι εξαγωγές αφορούσαν την οπίσθια περιοχή και σε 1 ασθενή την πρόσθια περιοχή των γνάθων.
- Σε ένα από τα 16 περιστατικά εμφανίστηκε οστεομυελίτιδα και στις δύο γνάθους μετά από εξαγωγές τόσο πρόσθιων όσο και οπίσθιων δοντιών<sup>16-29</sup>.

### **Οστεομυελίτιδα των γνάθων μετά από εξαγωγές δοντιών και η λήψη διφωσφονικών**

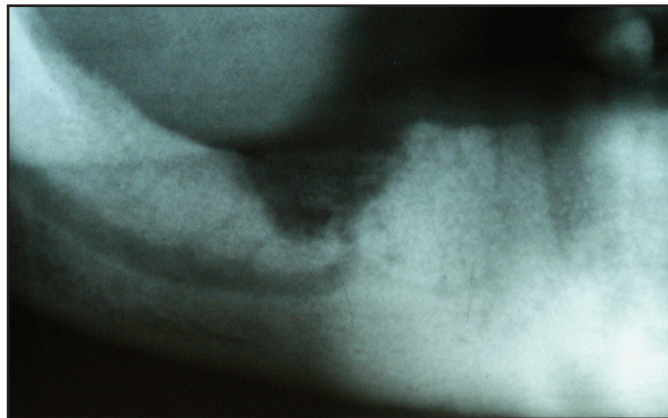
Ένας ιδιαίτερος παράγοντας που έχει συσχετιστεί με την εμφάνιση οστεονέκρωσης και οστεομυελίτιδας των γνάθων μετά από εξαγωγή δοντιού είναι η λήψη διφωσφονικών. Τα διφωσφονικά είναι ομάδα συνθετικών φαρμάκων, τα οποία επιδρούν στους οστεοκλάστες μειώνοντας τη λειτουργία τους, με αποτέλεσμα να αναστέλλεται η οστεολυτική διαδικασία<sup>30</sup>. Αυτές οι χημικές ενώσεις χρησιμοποιούνται σε πολλές κλινικές ρυθμίσεις όπως στην πρόληψη και στη θεραπεία της πρωτογενούς και δευτερογενούς οστεοπόρωσης, στη νόσο του Paget, στην υπερασβεστιαμία, στο πηληλαπλούν μυέλωμα και στην οστεόλυση, τα οποία συνδέονται με οστικές μεταστάσεις κακοήθων όγκων<sup>30,31</sup>. Ειδικά σε ασθενείς με καρκίνο, η ενδοφλέβια χορήγηση διφωσφονικών έχει συσχετιστεί με υψηλό ποσοστό εμφάνισης οστεονέκρωσης των γνάθων<sup>32,33,34</sup>. Αυτή η κατάσταση ορίζεται ως η μη επούλωση ενός τραύματος με εκτεθειμένο οστό για περισσότερο από 8 εβδομάδες σε ασθενή που λαμβάνει διφωσφονικά και δεν υπάρχει ιστορικό ακτινοθεραπείας στην συγκεκριμένη περιοχή<sup>35</sup>.

Η παθοφυσιολογία της οστεονέκρωσης, η οποία σχετίζεται με τη λήψη διφωσφονικών, είναι αμφιλεγόμενη. Παλαιότερα είχε οριστεί ότι η κατάσταση αυτή αποτελεί επιπλοκή της ακτινοθεραπείας του τραχήλου και της κεφαλής<sup>36</sup>. Έτσι και ο όρος οστεονέκρωση χρησιμοποιούταν για αποστειρωμένη ανευ μικροβίων νέκρωση οστού, η οποία αναπτυσσόταν εξαιτίας μειωμένης παροχής αίματος. Πιο πρόσφατα υποστηρίζεται ότι η οστεονέκρωση, η σχετιζόμενη με τα διφωσφονικά, δεν αρχίζει ως μια μορφή κλασικής οστεονέκρωσης, αλλά στην πραγματικότητα είναι οστεομυελίτιδα από την αρχή<sup>37,38</sup>. Η μικροβιακή μόλυνση, κυρίως από ακτινομύκητες, φαίνεται να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη διατήρηση των οστεομυελιτικών βλαβών<sup>39,40</sup>. Καθώς το οστό των γνάθων, που είναι εμποτισμένο με διφωσφονικά, απορροφάται αργά, γίνεται αντιληπτό ότι το μολυσμένο με μικρόβια οστό δεν μπορεί να απομακρυνθεί αρκετά γρήγορα ώστε να αποφευχθεί η ανάπτυξη οστεομυελίτιδας<sup>41</sup> (Εικόνες 5,6,7,8). Μια άλλη πρόσφατη θεωρία, αναφέρει ότι τα διφωσφονικά συσσωρεύονται στα οστά σε συγκεντρώσεις επαρκείς για να είναι άμεσα τοξικά στο στοματικό επιθήλιο. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη μειωμένη επούλωση των μαλακών ιστών, με αποτέλεσμα τη δευτερογενή επιμόλυνση του υποκείμενου οστού και την πιθανή





**Εικόνα 5.** Ακτινογραφική απεικόνιση οστεομυελίτιδας με φανερό το οστικό απόλυμμα σε ασθενή με χρόνια λήψη διφωσφονικών.



**Εικόνα 7.** Ακτινογραφική εικόνα οστεομυελίτιδας σε ασθενή με χρόνια λήψη διφωσφονικών.



**Εικόνα 6.** Κλινική εικόνα οστεομυελίτιδας στον ίδιο ασθενή με χρόνια λήψη διφωσφονικών.



**Εικόνα 8.** Κλινική εικόνα οστεομυελίτιδας σε ασθενή με χρόνια λήψη διφωσφονικών.

ανάπτυξη οστεομυελίτιδας<sup>42</sup>.

Αρκετές αναδρομικές μελέτες έχουν συνδέσει τις οδοντιατρικές εξαγωγές με κίνδυνο εμφάνισης οστεονέκρωσης των γνάθων μετά τη λήψη διφωσφονικών. Η συχνότητα εμφάνισής της ανέρχεται σε 0,5-2,5/100.000 ασθενών που βρίσκονται υπό θεραπεία κάθε χρόνο. Ο κίνδυνος εμφάνισης οστεονέκρωσης αυτόματα σε ασθενείς που λαμβάνουν από το στόμα αλεδρονάτη (Fosamax) 1 φορά την εβδομάδα είναι πολύ χαμηλός και κυμαίνεται μεταξύ 0,01-0,04% ενώ αυξάνεται μετά από εξαγωγή δοντιού, φτάνοντας στα 0,09-0,34%<sup>43</sup>. Σε μία μελέτη 158 περιστατικών που πραγματοποιήθηκε από τους Μανροκοκκι και συν. (2007), οι οδοντιατρικές εξαγωγές ήταν ο κύριος εκλητικός παράγοντας εμφάνισης οστεονέκρωσης στο 73% των περιπτώσεων<sup>35</sup>. Επιπρόσθετα, οι μελέτες των Van den Wyngaert και συν. (2007), Cafro και συν. (2008), Zarychanski και συν. (2006), και Lazarovici και συν. (2009), έδειξαν ότι το 76%, 64.7%, 58.3%, και 50%, αντίστοιχα, των ασθενών με οστεονέκρωση των γνάθων είχαν ιστορικό χειρουργικών επεμβάσεων όπως οι εξαγωγές δοντιών<sup>44-47</sup>. Μια πρόσφατη ανάλυση 1.621 ασθενών που έλαβαν 29.006 ενδοφλέβιες μηνιαίες

δόσεις διφωσφονικών, έδειξε ότι οι πιο σημαντικοί παράγοντες κινδύνου εμφάνισης οστεονέκρωσης ήταν η χρήση οδοντοστοιχιών (x2 αύξηση σχετικών πιθανοτήτων), το ιστορικό οδοντιατρικών εξαγωγών (αναλογία σχετικών πιθανοτήτων 32.97,  $p < 0.05$ ), και η χρήση ζολεδρονάτης (αναλογία σχετικών πιθανοτήτων 28.09,  $p < 0.05$ ). Το κάπνισμα, η περιοδοντίτιδα, και η ενδοδοντική θεραπεία δεν επηρέασαν τον κίνδυνο εμφάνισής της<sup>48</sup>. Σύμφωνα με μια άλλη έρευνα των Marx και συν. (2005), 119 ασθενείς που λάμβαναν διφωσφονικά μελετήθηκαν για την πιθανότητα εμφάνισης οστεονέκρωσης. Από αυτούς οι 32 (26%) λάμβαναν παμιδρονάτη (90 mg ενδοφλεβίως μια φορά κάθε 3 εβδομάδες ή μια φορά κάθε μήνα), οι 48 (40.3%) λάμβαναν ζολεδρονάτη (4 mg ενδοφλεβίως μια φορά κάθε 3 εβδομάδες ή μια φορά κάθε μήνα), οι 36 (30.5%) παμιδρονάτη αρχικά και στην συνέχεια άλλαξαν σε ζολεδρονάτη (ενδοφλεβίως στις αντίστοιχες αναλογίες) ενώ 3 (2.5%) λάμβαναν αλεδρονάτη (ο ένας λάμβανε 10 mg από το στόμα καθημερινά για 6 χρόνια ενώ οι άλλοι 2 λάμβαναν 10 mg από το στόμα καθημερινά για 3 και 2 χρόνια αντίστοιχα). 33 από τους 119 ασθενείς (27.7%) είχαν επίσης ιστορικό καπνίσματος. Η

άνω και η κάτω γνάθος ήταν οστά στα οποία εμφανίστηκε εκτεθειμένο οστό. Σε 81 περιπτώσεις (68.1%) προσβλήθηκε αποκλειστικά η κάτω γνάθος, σε 33 (27.7%) αποκλειστικά η άνω γνάθος, και σε 5 (4.3%) προσβλήθηκαν ταυτόχρονα και η άνω και η κάτω γνάθος. Η οπίσθια περιοχή της κάτω γνάθου στην περιοχή των γομφίων αποτελούσε την πιο συχνή περιοχή εμφάνισης εκτεθειμένου οστού (n=78;65.5%), με την οπίσθια περιοχή της άνω γνάθου να ακολουθεί (n=27;22.7%). Σε 30 από αυτές τις περιπτώσεις (25.3%) η οστεονέκρωση εμφανίστηκε αυτόματα χωρίς καμία προηγούμενη οδοντιατρική θεραπεία ή τραύμα. Ωστόσο σε 45 περιπτώσεις (37.8%) η εμφάνιση εκτεθειμένου οστού σχετίστηκε με την εξαγωγή ενός ή περισσοτέρων δοντιών, σε 34 (28.6%) με εμφανή περιοδοντική νόσο, σε 5 (11.2%) με τη χειρουργική του περιοδοντίου, σε 4 (3.4%) με την τοποθέτηση ενός εμφυτεύματος, και σε 1 (0.8%) εμφανίστηκε μετά από ακρορριζεκτομή<sup>49</sup>.

Τέλος, δύο ακόμη παράγοντες που προδιαθέτουν στην εκδήλωση οστεομυελίτιδας είναι ο αλκοολισμός και η δρεπανοκυτταρική αναιμία. Από μελέτες όμως *in-vivo* και *in-vitro* σε ζώα και ανθρώπους δεν έχει τεκμηριωθεί η εμφάνιση οστεομυελίτιδας μετά από εξαγωγές σ' αυτές τις περιπτώσεις και απαιτείται περαιτέρω έρευνα.

### Θεραπεία της οστεομυελίτιδας

Η θεραπεία της οστεομυελίτιδας εξαρτάται από την φάση στην οποία βρίσκεται η φλεγμονή. Αυτονόητο είναι ότι επιβάλλεται να αντιμετωπιστεί ριζικά και η γενεσιουργός αιτία της (εξαγωγή υπαίτιου δοντιού, χειρουργική αφαίρεση ακρορριζικής κύστης, ανάταξη και ακινητοποίηση κατάγματος ή ό,τι άλλο απαιτείται).

Οι μη επεμβατικές προσεγγίσεις περιλαμβάνουν τη χορήγηση του κατάλληλου αντιβιοτικού σχήματος, μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών, μυοχαλαρωτικών και χρήση υπερβαρικού οξυγόνου<sup>1</sup>. Όσον αφορά τα αντιβιοτικά σκευάσματα, η προτεινόμενη διάρκεια θεραπείας κυμαίνεται από 2 έως 6 εβδομάδες αρχικά με ενδοφλέβια χορήγηση, η οποία ακολουθείται από λήψη αντιβιοτικών από του στόματος για όσο χρονικό διάστημα απαιτείται<sup>53</sup>. Το κατάλληλο για τον μικροοργανισμό αντιβιοτικό μπορεί να επιλεγεί και μετά από μικροβιακή καλλιέργεια από την περιοχή της οστεομυελίτιδας με μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα (π.χ. για τον σταφυλόκοκκο *aureus*, το αντιβιοτικό επιλογής είναι η φλουκλωξακυκλίνη)<sup>4</sup>.

Η θεραπεία με υπερβαρικό οξυγόνο βελτιώνει την οξυγόνωση των υποξικών περιοχών με αποτέλεσμα τη βελτίωση της αιμάτωσης της περιοχής, την ενεργοποίηση των ινοβλαστών και την κινητοποίηση της οστεοκλαστικής δραστηριότητας. Επιπλέον, η ικανότητα των λευκοκυττάρων να αντιμετωπίζουν τα βακτήρια βελτιώνεται κατά πολύ σε περιβάλλον πλούσιο με οξυγόνο<sup>2,6</sup>.

Στις επεμβατικές τεχνικές, περιλαμβάνεται ο χειρουργικός καθαρισμός και η συναφαίρεση του έξω φλοιώδους

πετάλιου ή ακόμα και τμηματική οστεοεκτομή σε σπανιότερες περιπτώσεις<sup>2,4,5,6,9</sup>. Με τον χειρουργικό καθαρισμό της περιοχής της λείμωξης απομακρύνονται μηχανικά, τα οστικά απολύματα και το οστό νεαροποιείται και απολυμαίνεται, ενώ εκτίθενται οι μυελωχοί του σπογγώδους οστού σε αυξημένη αιματική παροχή και οξυγόνωση μέσω του περαιοστέου και υποβοηθάται η επούλωση<sup>4</sup>. Η χειρουργική θεραπεία έχει σαφώς καλύτερα αποτελέσματα όταν συνδυαστεί με τη χορήγηση αντιβιοτικής θεραπείας και τη θεραπεία με υπερβαρικό οξυγόνο<sup>2,5,6</sup>.

Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, τα προτεινόμενα πρωτόκολλα χορήγησης αντιβιοτικών για την αντιμετώπιση της οστεομυελίτιδας περιλαμβάνουν:

- Χειρουργικό καθαρισμό σε συνδυασμό με ενδοφλέβια χορήγηση αντιβιοτικού για μία εβδομάδα και στη συνέχεια χορήγηση πενικιλίνης από του στόματος για 3 εβδομάδες (Lucchesi L. Kwok J. 2007).
- Χειρουργικό καθαρισμό, ακολουθούμενο από 2 εβδομάδες ενδοφλέβιας χορήγησης αντιβιοτικού (Augmentin, Cefazolin, Aminoglycoside) και στη συνέχεια από του στόματος λήψη αντιβίωσης για 6 εβδομάδες (Augmentin, Roxithromycin). Κλινδαμυκίνη και μετρονιδαζόλη χρησιμοποιούνται μετά από καλλιέργεια και τεστ ευαισθησίας. Το πρωτόκολλο αυτό παρουσιάζει 94.9% επιτυχία και προτείνεται από τον Kim και συν. (2000).
- Συνδυαστική χορήγηση ενδοφλέβιας (Ceftriaxone) και από του στόματος (μετρονιδαζόλη) αντιβιοτικών για 4 εβδομάδες ή ενδοφλέβια χορήγηση κλινδαμυκίνης για 2 εβδομάδες ακολουθούμενη από αμοξικιλίνη από του στόματος για 4 εβδομάδες (Patel και συν. 2008).
- Η λινεζολίδη και η τιγκεκυκλίνη φαίνεται να παρουσιάζουν πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα ενάντια των ανθεκτικών στελεχών των βακτηρίων, σύμφωνα με τους Coviello V, Stevens MR (2007)<sup>50</sup>.

### Συμπέρασμα

Συμπερασματικά, η οστεομυελίτιδα είναι μία νόσος, η οποία έχει περιοριστεί σημαντικά λόγω της ευρείας χρήσης των αντιβιοτικών και της βελτιωμένης στοματικής υγιεινής. Σύμφωνα με την πρόσφατη βιβλιογραφία, η οστεομυελίτιδα μετά την εξαγωγή δοντιών παρουσιάζεται με αυξημένες πιθανότητες σε ασθενείς με επιβαρυσμένο ιατρικό ιστορικό (αρρυθμιστος σακχαρώδης διαβήτης, ανοσοκαταστολή, σε ασθενείς υπό θεραπεία διφωσφονικών κ.λ.π) και σε αυτούς με διαταραχές μεταβολισμού των οστών (ακτινοβολία, κακοήθεια, οστεοπέτρωση, οστεοπόρωση, νόσος του Paget κ.λ.π). Συνεπώς οι οδοντίατροι οφείλουν να λαμβάνουν λεπτομερές ιατρικό ιστορικό σε όλους τους ασθενείς πριν από οποιαδήποτε οδοντιατρική πράξη και κυρίως πριν από χειρουργικές παρεμβάσεις όπως η εξαγωγή κάποιου δοντιού, ώστε να προληφθεί η εκδήλωση της οστεομυελίτιδας.



## Βιβλιογραφία

- Patel V, Harwood A, McGurk M. Osteomyelitis presenting in two patients: a challenging disease to manage. *British Dental Journal* 2010; 209:393.
- Lore B, Gargari M, Ventucci E, Gagioli A, Nicolai G, Calabrese L. A complication following tooth extraction: chronic suppurative osteomyelitis. *Oral implantol* 2013; 6:43.
- Bevin C, Inwards C, Keller E. Surgical Management of Primary Chronic Osteomyelitis: A Long-Term Retrospective Analysis. *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons J Oral Maxillofac. Surg.* 2008; 66:2073.
- Φλεγμονώδεις καταστάσεις των γνάθων. Θεραπευτική αντιμετώπιση. *Ν Θεοδόγη Λυγιδάκη.* 2009; 27:40.
- Mehra H, Gupta S, Gupta H, Sinha V, Singh J. Chronic Suppurative Osteomyelitis of Mandible: A Case Report. *Craniomaxillofac Trauma Reconstr.* 2013; 6:197.
- Humber C C, Albilja J B, Rittenberg B. Chronic Osteomyelitis Following an Uncomplicated Dental Extraction. *J Can Dent Assoc.* 2011; 77:b98.
- Malik S, Singh G. Chronic Suppurative Osteomyelitis of the Mandible: A Study of 21 Cases. *Department Of Dental Surgery* 2014; 4:971.
- Habib AZ, Sivaji N, Ashraf T. Maxillary Osteomyelitis: A Rare Entity. *Case Reports in Otolaryngology* 2016; ID:9723806,3 pages.
- Motamedi K H M, Shams GH M, Azizi T, Ardakani SH. Primary Chronic Osteomyelitis Associated with Extraction of a Periodontally Involved Tooth. *Dentistry Today* 2016; 16:11.
- Αντώνης Β Κωνσταντινίδης. Περιοδοντολογία, Πρώτος Τόμος. Αντώνης Β Κωνσταντινίδης. 2003; 492.
- Shetty L, Kulkarni D, Gupta AA, Gawande B. Maxillary Osteomyelitis with Candidiasis due to Extraction in Uncontrolled Diabetes State-A Case Report. *Dentistry* 2015; 5:279.
- Huh S, Lee C-Y, Ohe J-Y, Lee J-W, Choi B-J, Lee B-S, Kwon Y-D. Chronic maxillary sinusitis and diabetes related maxillary osteonecrosis: a case report. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg.* 2015; 41:332.
- Peravali RK, Jayade B, Joshi A, Shirganvi M, Bhasker Rao C, Gopalkrishnan K. Osteomyelitis of Maxilla in Poorly Controlled Diabetics in a Rural Indian Population. *J Maxillofac Oral Surg.* 2012; 11:57.
- Akhtar M, Chatha M, Ali K, Nazir A. Diabetes Mellitus and Osteomyelitis of the jaws. *Pakistan Oral Dental J.* 2014; 34:217.
- Kochli C N, Niharika S, Devendra A, Kaveri H. Prevalence of fungal osteomyelitis of the jaws associated with diabetes mellitus in north Karnataka population : A retrospective study. *International Journal of Current Research.* 2016; 8(3): 27705.
- Chopra S, Puri A, Garg A, Goel S. Osteomyelitis as a Complication to Dental Extraction in Osteopetrotic Bone: A Case Report. *International J Advanced Health Sciences.* 2014; 1:26.
- Garcva C M, Garcva M A, Garcva R G, Gil F M. Osteomyelitis of the Mandible in a Patient with Osteopetrosis. *Case Report and Review of the Literature. J Maxillofac. Oral Surg.* 2013; 12:94.
- Trivellato A, Ribeiro M, Svezut C, Bonucci E, Nanci A, Tambasco de Oliveira P. Osteopetrosis Complicated by Osteomyelitis of the Maxilla and Mandible: Light and Electron Microscopic Findings. *Head Neck Pathol.* 2009; 3:320.
- Krithika C, Neelakandan RS, Sivapathasundaram B, Koteeswaran D, Rajaram PC, Shetkar GS. Osteopetrosis-associated osteomyelitis of the jaws: a report of 4 cases. *Oral Surg. Oral Med Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 2009; 108:56.
- Das Ab, Das Ad, Chakrabarty D, Behera B. Osteopetrosis with osteomyelitis of mandible: A case report. *International J Medical Science Public Health* 2014; 3 :1556.
- Tamer Celakil, Merve Dogan, Bilge Gokcen Rohlig, Gulumser Evlioglu, Haluk Keskin. Oral Rehabilitation of an Osteopetrosis Patient with Osteomyelitis. *Case Reports in Dentistry* 2016; 6930567
- RS Bed, Poonam Goel, Navbir Pasricha, Sachin, Ashish Goel. Osteopetrosis-A rare entity with osteomyelitis. *Case Report – Annals of Maxillofacial Surgery* 2011; 1(2):155.
- Maria Rajathi, Ravi David Austin, Philips Mathew, C Saravana Bharathi, Kumar Chandan Srivastava. Autosomal-dominant osteopetrosis: An incidental finding. *Indian Journal of Dental Research* 2010; 21(4):611.
- Cintia de Vasconcellos Machado, Maria Celina Barreiros Siquara da Rocha, Paloma Dias da Silva Telles. Infantile osteopetrosis associated with osteomyelitis. *BMJ Case Reports* 2015; bcr2014208085.
- Anjali Saigal, Maragathavalli Gopal, Neeta Mohanty, Satya Ranjan Misra. Recurrent osteomyelitis of the mandible in osteopetrosis: a common complication of an uncommon disease. *BMJ Case Reports* 2015; bcr2014208974.
- A Kulyapina, J Verdaguer Martin, C Navarro Cuella, C Navarro Vila. Long-Term Follow-Up of Bimaxillary Osteomyelitis Associated with Autosomal Dominant Osteopetrosis: A Case Report. *J Maxillofac Oral Surg.* 2016 Mar; 15(1): 121.
- Yu-Ping Liu, Xiang-Hua Lin, Man-Yun Yan, Bao-Quan Lin, Ming-Ying Zhuo. Debridement in chronic osteomyelitis with benign osteopetrosis: A case report. *Exp Ther Med.* 2016 Nov; 12(5): 2811.
- S Jayachandran, M Suresh Kumar. A paradoxical presentation of rickets and secondary osteomyelitis of the jaw in Type II autosomal dominant osteopetrosis: Rare case reports. *Indian Journal of Dental Research* 2016; 27(6):667.
- Ambika G, Shikha K, Premdeep G, Virendra S. Maxillary Osteomyelitis Secondary To Osteopetrosis – A Rare Case Report. *Journal of Clinical and Diagnostik Research* 2010; 4(5):3261.
- Κολλοκοτρώνης Α, Επιβατιανός Α. Στοματολογία. University Studio Press, 2011; 475:537.
- Coleman RE. Bisphosphonates: clinical experience. *Oncologist.* 2004; 9:14.
- Barasch A, Cunha-Cruz J, Curro FA, Hujuel P, Sung AH, Vena D et al. Risk factors for osteonecrosis of the jaws: a case-control study from the CONDOR dental PBRN. *J Dent Res.* 2011; 90:439.
- Fellows JL, Rindal DB, Barasch A, Gullion CM, Rush W, Pihlstrom DJ et al. ONJ in two dental practice-based research network regions. *J Dent Res.* 2011; 90:433.
- 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; 63:1567.
- Mavrokokki T, Cheng A, Stein B, Goss A. Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. *J Oral Maxillofac. Surg.* 2007; 65:415.
- Basu N, Reid DM. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. *Menopause Int.* 2007; 13:56.
- Aspenberg P. Osteonecrosis of the jaw: what do bisphosphonates do? *Expert Opin Drug Saf.* 2006; 5:743.
- Dodson TB, Raje NS, Caruso PA, Rosenberg AE. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 9-2008. A 65-year-old woman with a non-healing ulcer of the jaw. *N Engl J Med.* 2008; 358:1283.
- Naik NH, Russo TA. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: the role of actinomyces. *Clin Infect Dis.* 2009; 49:1729.
- Sedghizadeh PP, Kumar SK, Gorur A, Schaudinn C, Shuler CF, Costerton JW. Identification of microbial biofilms in osteonecrosis of the jaws secondary to bisphosphonate therapy. *J Oral Maxillofac. Surg.* 2008; 66:767.



41. Taylor KH, Middlefell LS, Mizen KD. Osteonecrosis of the jaws induced by anti-RANK ligand therapy. *Br J Oral Maxillofac. Surg.* 2010; 48:221.
42. Tardast A, Sjoman R, Loes 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: 310.
43. Λάσκαρης Γ, Γκάγκαρη Ε. Οστεονέκρωση γνάθων από λήψη δι-φωσφονικών: Νέα δεδομένα και αντιμετώπιση. 2008; 19(1):74.
44. Van den Wyndgaert T, Huizing MT, Vermorken JB. Osteonecrosis of the jaw related to the use of bisphosphonates. *Current Opinion in Oncology* 19. 2007; 315.
45. Cafro AM, Barbarano L, Nosari AM, D'Avanzo G, Nichelatti M, Bibas M, Gaglioti D, Taroni A, Riva F, Andriani A. Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates: definition and management of the risk related to zoledronic acid. *Clinical Lymphoma & Myeloma* 8. 2008; 111.
46. Zarychanski R, Elphee E, Walton P, Johnston J. Osteonecrosis of the jaw associated with pamidronate therapy. *American Journal of Hematology* 81. 2006; 73.
47. Lazarovici TS, Yahalom R, Taicher S, Elad S, Hardan I, Yarom N. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a single-center study of 101 patients. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 67. 2009; 850.
48. Vahtsevanos K, Kyrgidis A, Verrou E, Katodritou E, Triaridis S, Andreadis CG, Boukovinas I, Koloutsos GE, Teleioudis Z, Kitikidou K, Paraskevopoulos P, Zervas K, Antoniadis K. Longitudinal cohort study of risk factors in cancer patients of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Journal of Clinical Oncology* 27. 2009; 5356.
49. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: Risk factors, recognition, prevention and treatment. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 63. 2005; 1567.
50. Gudmundsson T, Torkov P, Thygesen TH. Diagnosis and Treatment of Osteomyelitis of the Jaw-A Systematic Review (2002-2015) of the Literature. *Journal of Dentistry and Oral Disorders* 2017; 3(4):1066.