

# HOẠI TỬ XƯƠNG HÀM LIÊN QUAN BIPHOSPHONATE – NHỮNG ĐIỀU CẦN BIẾT TRONG THỰC HÀNH RĂNG HÀM MẶT

Huỳnh Anh Lan\* Bùi Hữu Lâm\*\*

## TÓM TẮT

Biphosphonate (BP) là một nhóm thuốc được sử dụng ngày càng nhiều để điều trị một số bệnh lý xương và nhất là loãng xương. Từ khi có cảnh báo là BP có thể gây hoại tử xương hàm (BRONJ: Bisphosphonate Related Osteonecrosis of the Jaws), nhiều nghiên cứu đã được tiến hành để làm sáng tỏ dịch tễ học, nguyên nhân, bệnh sinh học, diễn tiến lâm sàng của bệnh lý này. Bên cạnh đó đã có nhiều khuyến cáo về dự phòng và điều trị BRONJ và cách xử trí đối với bệnh nhân dùng BP cần điều trị nha khoa. Bài này giúp các bác sĩ Răng Hàm Mặt (RHM) hiểu rõ hơn về BRONJ và tự tin hơn để xử trí bệnh lý tương đối mới này.

## SUMMARY

### BIPHOSPHONATE RELATED OSTEONECROSIS OF THE JAWS – ITS IMPACT IN DENTAL PRACTICE

The use of Bisphosphonate (BP) is rapidly increasing in the treatment of many bone pathologies and especially for osteoporosis. Since a warning related its use to osteonecrosis of the jaws (BRONJ), many research studies were conducted in order to clarify its epidemiological features, etiology and pathogenesis as well as its clinical progression. Besides, many recommendations were released by professional bodies about the prevention and treatment of BRONJ and the management of dental patients using BP. The aim of this article is to provide information for a better understanding and proper management of this relatively new pathology.

## I. MỞ ĐẦU

Trong hai thập niên gần đây, Bisphosphonate (BP) là một nhóm thuốc được sử dụng rất nhiều để điều trị một số bệnh lý xương nguyên phát, biến chứng xương của ung thư di căn và nhất là loãng xương. Vào năm 2003, đã có cảnh báo đầu tiên cho là BP ở dạng tiêm tĩnh mạch có thể gây biến chứng hoại tử xương hàm. Tuy những điều tra sau đó đã xác định tỷ lệ biến chứng này không đáng kể (chỉ vào khoảng 0,7/100.000 ca), nhưng với xu hướng điều trị loãng xương với BP ngày càng phổ biến, số người dùng thuốc này tăng rất nhanh (ở Hoa Kỳ năm 2006 đã có 30 triệu người dùng BP); do đó nguy cơ hoại tử xương hàm liên quan BP (BRONJ).

đã trở thành một vấn đề thời sự của ngành Răng Hàm Mặt (RHM) toàn cầu. Tại Việt Nam, hiện nay loãng xương đang là một vấn đề được ngành y tế và toàn xã hội rất quan tâm và số người dùng BP ngày càng nhiều hơn. Chắc chắn các bác sĩ RHM sẽ phải đối mặt với dạng bệnh lý xương tương đối mới này và sẽ phải điều trị răng miệng cho không ít bệnh nhân sẽ, đang hay đã dùng BP. Bài tổng quan này cập nhật về BRONJ nhằm cung cấp cho các BS RHM những kiến thức cơ bản để:

1. Hiểu rõ hơn về cơ chế bệnh sinh của BRONJ
2. Phát hiện và xử trí được BRONJ
3. Đánh giá được các yếu tố nguy cơ để dự phòng BRONJ
4. Điều trị răng miệng an toàn cho bệnh nhân dùng BP hay các thuốc tương tự

## II. LỊCH SỬ VÀ MỘT SỐ ĐỊNH NGHĨA

Hoại tử xương hàm (OsteoNecrosis of the Jaws, ONJ) đã được biết từ lâu và thường là trong mối liên quan với xạ trị. Vào năm 2003, hoại tử xương hàm ở người dùng thuốc BP bằng đường tĩnh mạch trong điều trị di căn xương được Robert E. Marx cảnh báo lần đầu tiên và gọi đó là hoại tử xương hàm vô mạch (Avascular OsteoNecrosis of the Jaws).<sup>(5)</sup> Đến năm 2006, ONJ được cho là có thể xảy ra ở cả người dùng BP bằng đường tĩnh mạch lẫn đường miệng do gây mất cân bằng chuyển hóa xương. Do đó, Hội Nha khoa Hoa Kỳ đã ra khuyến cáo đầu tiên về cách xử trí đối với bệnh nhân dùng BP trong thực hành nha khoa. Đến năm 2007, tên gọi thống nhất Hoại tử xương hàm liên quan BP (BRONJ: BP Related OsteoNecrosis of the Jaws, hay BP Induced OsteoNecrosis of the Jaws, BIONJ) được định nghĩa là: một vùng xương hàm bị lộ ra hơn 8 tuần ở bệnh nhân không từng bị xạ trị. Đến năm 2009, bệnh lý này càng được quan tâm nhiều hơn khi một nghiên cứu thực hiện ở khu điều trị của trường Đại học Nha khoa USC ở Hoa Kỳ cho thấy tỷ lệ BRONJ lên đến 9 ca trong tổng số 28.000 người đến điều trị nha khoa.<sup>(11)</sup> Kể đến các nghiên cứu cho thấy ONJ không chỉ liên quan

\*Hội Răng Hàm Mặt TP.HCM

\*\*Bệnh viện Răng Hàm Mặt Trung ương tại TP.HCM

đến BP mà còn xảy ra với nhiều nhóm thuốc khác có tác dụng chống tiêu xương tương tự BP do ức chế hủy cốt bào như Denosumab (một kháng thể chống RANKL). Do đó đã xuất hiện thuật ngữ hoại tử xương hàm liên quan thuốc chống tiêu xương (Anti-Resorptive Related OsteoNecrosis of the Jaws, ARONJ).<sup>(4)</sup> Các nghiên cứu tiếp theo lại cho thấy ONJ còn có thể xảy ra ở người dùng thuốc ức chế tạo mạch máu, như Sunitinib, Bevacizumab và do đó có tên gọi hoại tử xương hàm liên quan thuốc chống tạo mạch (Anti-Angiogenesis related OsteoNecrosis of the Jaws, AARONJ). Cuối cùng đến năm 2014, Hội phẫu thuật Hàm mặt Hoa Kỳ cho ra thông cáo về hoại tử xương hàm liên quan thuốc (Medication-Related OsteoNecrosis of the jaws, MRONJ) với hai nhóm thuốc liên quan chính là nhóm ức chế tạo hủy cốt bào và nhóm ức chế tạo mạch, cùng với phân loại lâm sàng và hướng dẫn xử trí.<sup>(15)</sup> Song song với các nghiên cứu dịch tễ học và lâm sàng, các nghiên cứu cơ bản đã làm sáng tỏ dần cơ chế sinh bệnh học của BRONJ.

### III. BỆNH SINH HỌC CỦA MRONJ

Từ 2003 đến nay đã có nhiều giả thuyết được nêu để giải thích cơ chế bệnh sinh của BRONJ. Cho đến nay, những chứng cứ đang hướng về vai trò quan trọng của mảng bám vi khuẩn bên cạnh những biến đổi xương do thuốc.

#### Ảnh hưởng của BP trên chu chuyển xương<sup>(7,12)</sup>

BP là những chất tương đồng với pyrophosphate vô cơ, ít được hấp thu qua ruột và được bài tiết qua thận mà không bị chuyển hóa. BP có ái lực đặc biệt với tinh thể hydroxyapatite của xương và được hấp thu ở bề mặt xương. Khoảng một nửa liều BP tĩnh mạch được hệ xương hấp thụ và được giữ lại rất lâu với thời gian bán hủy lên đến 11 năm. Trong tất cả các xương, xương hàm dưới có chu trình chuyển hoá xương cao hơn các xương chi, và xương ổ răng còn cao hơn nữa. Do vậy, BP được tích tụ có chọn lọc ở xương hàm. Tác dụng điều trị của BP là làm giảm tiêu xương nhờ ức chế hoạt động của hủy cốt bào, giúp ổn định xương. Cơ chế tác động của BP trên hủy cốt bào tùy theo phân tử này có hay không có chứa nhóm amin. BP không amin được hủy cốt bào chuyển hóa thành chất tương đồng adenosine triphosphate không thủy phân được, có độc tính tế bào và làm tế bào chết theo lập trình. Thế hệ BP mới có chứa amin có được lực mạnh hơn do có thêm tác động ức chế men farnesyl

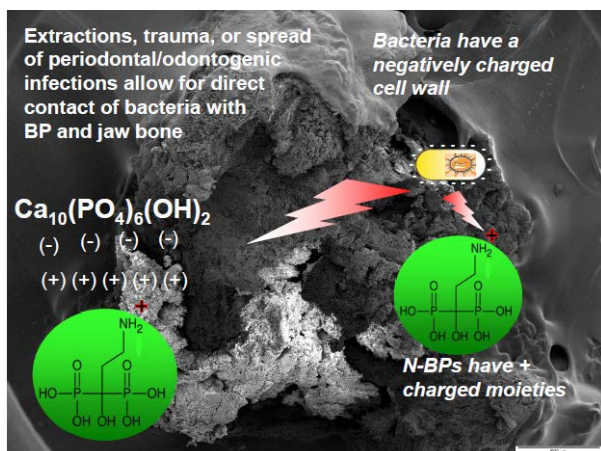
diphosphonate synthase tham gia trong tổng hợp các protein thiết yếu cho hoạt động chức năng và sự sống còn của tế bào. Ngoài ra BP còn làm giảm yếu tố tăng trưởng nội mô thành mạch (VEGF), do đó làm giảm sự tạo mạch trong xương. Tác dụng làm giảm hoạt động của hủy cốt bào và giảm tạo mạch được cho là có liên quan với BRONJ do làm chậm chu trình chu chuyển xương bình thường rất nhanh ở xương ổ răng. Tuy nhiên, gần đây đã có chứng cứ cho thấy chu chuyển xương không hề giảm trong BRONJ. Nghiên cứu của Hansen<sup>(3)</sup> so sánh số lượng hủy cốt bào ở các bệnh nhân bị BRONJ, bệnh nhân hoại tử xương do xạ trị và nhóm chứng, kết luận số lượng hủy cốt bào cao nhất ở các bệnh nhân BRONJ và cao gấp 4 lần so với nhóm chứng. Ngoài ra chụp xạ hình cũng cho thấy chu chuyển xương không những không bị ảnh hưởng tại vị trí hoại tử xương, mà thực tế còn cao hơn bình thường.<sup>(13)</sup>

#### Độc tính của BP trên các tế bào

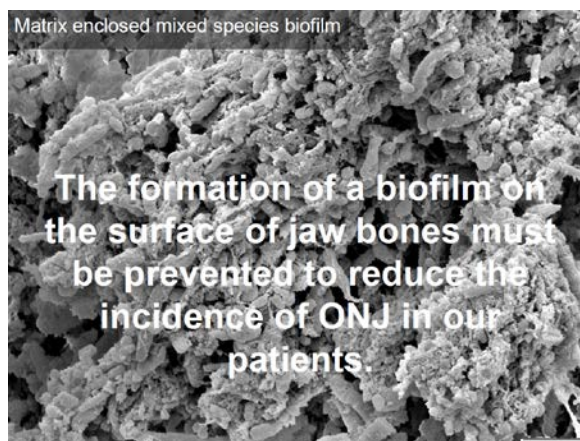
Sau 4 năm sử dụng zoledronate với liều 4mg/tháng sẽ dẫn đến tích tụ trong xương khoảng 70nmol/g và gấp 2 đến 3 lần số lượng này trong xương ổ. Trong khi đó các nghiên cứu đã cho thấy độc tính tế bào xảy ra khi có nồng độ zoledronate 1nmol/ml trong dung dịch. Thông thường, độc tính của BP ảnh hưởng nhiều nhất trên hủy cốt bào, nhưng khi nồng độ BP trong xương hay trong môi trường lên cao, thì có thể tác động đến tất cả các loại tế bào khác như tế bào miễn dịch, biểu mô, mạch máu, trung mô .... Các tế bào này hấp thụ BP bằng cơ chế nhập bào dạng dịch (fluid phase endocytosis), dẫn đến sự tích tụ thuốc ngày càng nhiều bên trong tế bào và gây chết tế bào. Điều này giải thích tại sao ở xương hàm, là nơi tập trung nồng độ BP cao nhất cũng là nơi dễ bị ONJ nhất. Đến đây câu hỏi đặt ra là do đâu mà có sự tăng hoạt động tiêu xương trong khi hủy cốt bào lại bị hủy do BP.<sup>(16)</sup>

#### Vai trò của nhiễm khuẩn

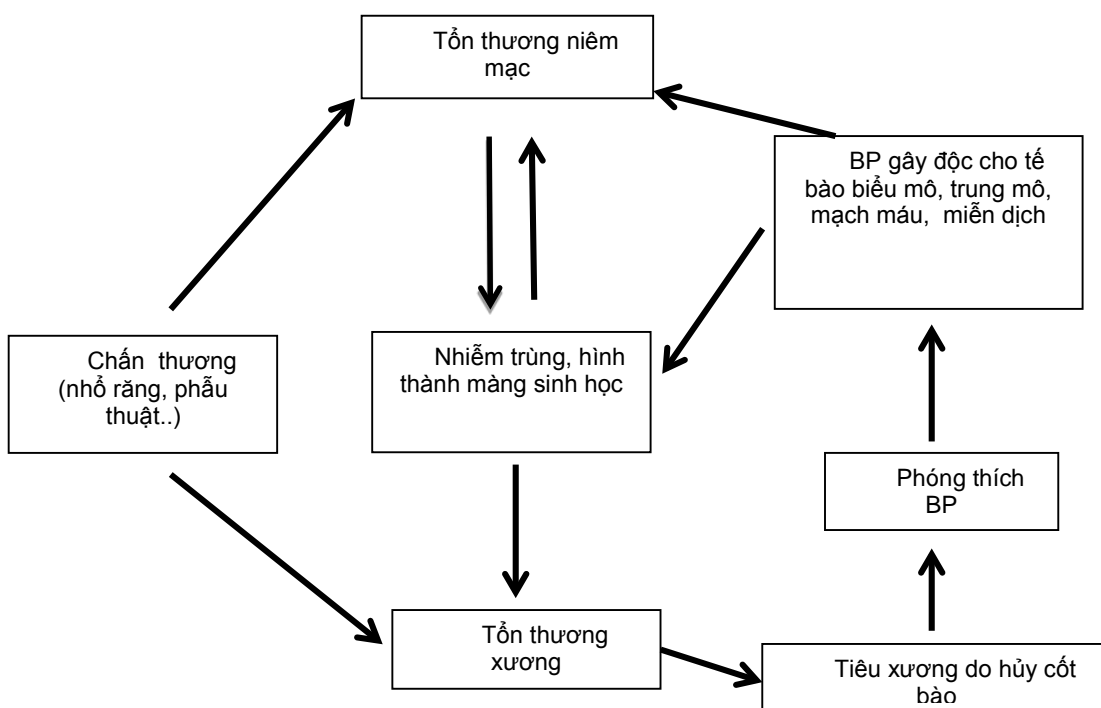
Những khảo sát dưới kính hiển vi điện tử quét cho thấy ở bề mặt xương hàm bị BRONJ luôn luôn có sự hiện diện của một mảng bám vi khuẩn rất phong phú và đa dạng (Hình 2). Có thuyết cho rằng sở dĩ xương có BP dễ hấp thụ vi khuẩn là vì điện thế (+) được amin trên nhóm thuốc này tạo ở bề mặt xương tương thích với điện thế (-) ở bề mặt vi khuẩn (Hình 1). Và sau đó, cũng như trong mọi tình huống nhiễm trùng xương khác, các hủy cốt



Hình 1: Sự tương thích của xương gắn BP với vi khuẩn, Shuler<sup>(16)</sup>



Hình 2: Hình ảnh dưới SEM bề mặt xương bị BRONJ, Shuler<sup>(16)</sup>



Hình 3: Kịch bản giả định về tương tác giữa các yếu tố góp phần gây ra BRONJ<sup>(14)</sup>

bào được huy động đến vị trí có vi khuẩn và gây tiêu xương.

Những nghiên cứu in vitro cho thấy dung dịch BP có độc tính đối với nhiều loại tế bào nhưng độc tính này giảm đi rất nhiều khi có sự hiện diện của xương. Tuy nhiên, khi cho thêm hủy cốt bào vào, xương bị tiêu hủy và lúc đó nồng độ BP tăng lên trong dung dịch gây độc tính cho các loại tế bào khác. Như vậy, cơ chế sinh bệnh học của BRONJ hiện nay có thể ví như một cơn bão bệnh lý trong đó sang thương xương và mô mềm ban đầu làm cho nhiều loại vi khuẩn tụ tập trên bề mặt xương chứa BP. Tình trạng nhiễm khuẩn này hoạt hóa

hủy cốt bào và gây tiêu xương. Khi xương bị tiêu thì BP được phóng thích và phát huy độc tính trên tất cả các tế bào khác đưa đến BRONJ.<sup>(15)</sup> (Hình 3)

#### IV. CHẨN ĐOÁN VÀ XỬ TRÍ BRONJ

Trong thực hành RHM, để phát hiện BRONJ, cần lưu ý tiền sử bệnh toàn thân có liên quan đến xương, nhất là ở phụ nữ sau thời kỳ mãn kinh và mọi bệnh nhân ngoài 65 tuổi. Nên chú ý hỏi thêm về các thuốc chống tiêu xương và chống tạo mạch. Loại thuốc, hình thức sử dụng thuốc, thời gian đã sử dụng thuốc và thuốc có tác dụng cộng hưởng tiêu xương như estrogen hay glucocorticoids cũng ảnh hưởng đến nguy cơ BRONJ (Bảng 1). Khi

khám trong miệng, cần lưu ý đến những yếu tố tại chỗ có thể khởi phát BRONJ như: chấn thương do phẫu thuật can thiệp trên răng và xương ổ (nhổ răng, tiểu phẫu, phẫu thuật nha chu, phẫu thuật quanh chóp), chấn thương do hàm giả, và tình trạng viêm nhiễm mô nha chu. Ngoài ra cũng phải biết BRONJ thường gặp ở hàm dưới hơn hàm trên (2:1) và ở những vùng xương có niêm mạc mỏng phủ bên trên như vùng torus hàm dưới, đường chéo trong của xương hàm dưới, torus hàm trên, lồi xương.<sup>(8)</sup>

Gần đây nhất, vào năm 2014, Hội phẫu thuật Miệng và Hàm Mặt Hoa kỳ (AAOMS) đã phân loại BRONJ làm 4 giai đoạn lâm sàng từ giai đoạn “có nguy cơ” đến giai đoạn 3 với những hướng điều trị tương ứng cho từng giai đoạn.<sup>(8)</sup> (Bảng 2) (Hình 4).

- **Giai đoạn có nguy cơ:** không cần điều trị nhưng cần lưu ý bệnh nhân về nguy cơ BRONJ, cách chăm sóc răng miệng và những dấu chứng ban đầu cần phát hiện để đến khám ngay.

- **Giai đoạn 0:** khó được phát hiện do chưa có hoại tử xương nhưng có một số triệu chứng lâm sàng và trên phim tia X không đặc hiệu như: đau răng nguyên nhân không do răng, đau âm ỉ trong

thân xương hàm dưới có thể lan đến khớp TDH, đau vùng xoang hàm có thể liên quan đến viêm xương và dày thành xoang, rối loạn cảm giác, răng lung lay không do bệnh nha chu mạn tính, lỏng

**Bảng 1: Một số loại BP hiện có trên thị trường<sup>(14)</sup>**

Tên generic	Tên thương mại	Đường dùng
<b>Alendronic Acid<sup>a</sup></b>	Alendronic acid	Uống
	Foxamax	Uống
	Foxavance	Uống
<b>Sodium Clorionate</b>	Bonefos	Uống
	Clasteon	Uống
	Loron 520	Uống
<b>Disodium Etidronate</b>	Didronel	Uống
<b>Ibandronic Acid<sup>a</sup></b>	Bondronat	Uống, tĩnh mạch
	Bonviva	Uống
<b>Disodium Pamidronate</b>	Disodium Pamidronate <sup>a</sup>	Tĩnh mạch
	Aredia	Tĩnh mạch
<b>Risedronate Sodium<sup>a</sup></b>	Actonel	Uống
<b>Tiludronic Acid</b>	Skelid	Uống
<b>Zoledronic Acid<sup>a</sup></b>	Aclasta	Tĩnh mạch
	Zometa	Tĩnh mạch

<sup>a</sup>: Biphosphonate có chứa nitrogen

**Bảng 2: Phân giai đoạn và chiến lược điều trị theo AAOMS<sup>(8)</sup>**

Phân giai đoạn MRONJ	Chiến lược điều trị
<b>Có nguy cơ</b> - không thấy xương hoại tử ở BN dùng BP uống hay tiêm tĩnh mạch	Không có chỉ định điều trị Giáo dục BN
<b>Giai đoạn 0</b> - không thấy xương hoại tử nhưng có dấu hiệu lâm sàng không đặc hiệu, thay đổi trên phim tia X và vài triệu chứng	Xử trí toàn thân bao gồm kiểm soát đau và dùng kháng sinh nếu cần
Giai đoạn 1 - xương hoại tử bị lộ hoặc lỏng thông đến xương, không có triệu chứng và không thấy nhiễm trùng	Súc miệng bằng dung dịch kháng khuẩn Theo dõi lâm sàng mỗi 3 tháng Giáo dục BN và xem xét lại chỉ định tiếp tục điều trị BP hay không
<b>Giai đoạn 2</b> - xương hoại tử bị lộ hoặc lỏng thông đến xương, kết hợp với nhiễm trùng biểu hiện bằng một vùng đỏ có hay không có mũ nơi xương bị lộ	Điều trị triệu chứng bằng kháng sinh uống Súc miệng bằng dung dịch kháng khuẩn Kiểm soát đau Làm sạch vết thương để giảm kích thích mô mềm và kiểm soát nhiễm khuẩn
<b>Giai đoạn 3</b> - xương hoại tử bị lộ hoặc lỏng thông đến xương ở BN bị đau, nhiễm trùng và có ≥ 1 trong những dấu chứng sau: xương bị lộ và hoại tử lan ra khỏi xương ổ (đến bờ dưới và cành lên ở hàm dưới, xoang hàm và xương gò má ở hàm trên) dẫn đến gãy xương bệnh lý, lỏng ngoài miệng, thông giữa miệng và xoang hàm hay giữa miệng và mũi, hay tiêu xương lan đến bờ dưới xương hàm dưới hay sàn xoang hàm	Súc miệng bằng dung dịch kháng khuẩn Điều trị kháng sinh và kiểm soát đau Làm sạch vết thương bằng phương pháp phẫu thuật hoặc cắt bỏ xương để giảm nhẹ đau và nhiễm khuẩn lâu dài

chóp răng hay nha chu không liên quan với chết tủy răng hay sâu răng. Các dấu chứng trên phim tia X có thể bao gồm: tiêu xương ổ răng không do bệnh nha chu, xương mất hình ảnh xương bẹ thành xương non và hình ảnh xương không được tái cấu trúc còn tồn tại trong ổ răng, dày màng nha chu, hẹp ống răng dưới. Ở giai đoạn này cần xử trí những vấn đề răng miệng tại chỗ như sâu răng, bệnh nha chu. Có thể cho thuốc giảm đau và kháng sinh nếu có chỉ định.

- **Giai đoạn 1:** dùng dung dịch súc miệng kháng khuẩn như chlorhexidine 0,12%, không cần can thiệp phẫu thuật.

- **Giai đoạn 2:** dùng dung dịch súc miệng kháng khuẩn kết hợp với kháng sinh. Nhiễm trùng thứ phát của BRONJ thường do những chủng vi khuẩn nhạy với nhóm penicillin. Trong trường hợp dị ứng với PNC, có thể dùng quinolone, metronidazole, clindamycin, doxycyclin hay erythromycin. Trong trường hợp có cấy vi khuẩn và phát hiện actinomyces thì điều trị kháng sinh cần được điều chỉnh theo kháng sinh đồ, phối hợp nhiều kháng sinh, dùng kháng sinh truyền tĩnh mạch và duy trì kháng sinh trong thời gian lâu. Có thể dùng thêm thuốc giảm đau. Chỉ lấy mảnh xương hoại tử khi lung lay và tránh bộc lộ xương lành. Khi cần, có thể nhổ răng trong vùng xương chết bị lộ, thường nhổ răng một cách nhẹ nhàng và kiểm soát nhiễm khuẩn tốt sau đó sẽ không làm hoại tử xương lan rộng thêm.

- **Giai đoạn 3:** Khi ONJ bắt đầu lan rộng mới nghĩ đến can thiệp phẫu thuật rộng hơn để lấy bỏ mảnh xương chết và làm sạch xương, kê cả cắt đoạn xương hàm tránh xâm phạm vào xương lành, kết hợp với điều trị kháng sinh. Những biến chứng trầm trọng có thể là: gãy xương bệnh lý, lỗ dò ngoài mặt, thông xoang hàm, tiêu xương lan đến bờ dưới xương hàm dưới.

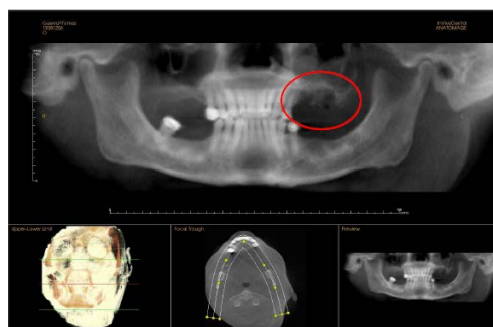
## V. ĐIỀU TRỊ RĂNG MIỆNG CHO BỆNH NHÂN DÙNG BP<sup>(2,4)</sup>

ADA đã có những khuyến cáo để hướng dẫn chăm sóc răng miệng và điều trị nha khoa cho bệnh nhân dùng BP như sau:

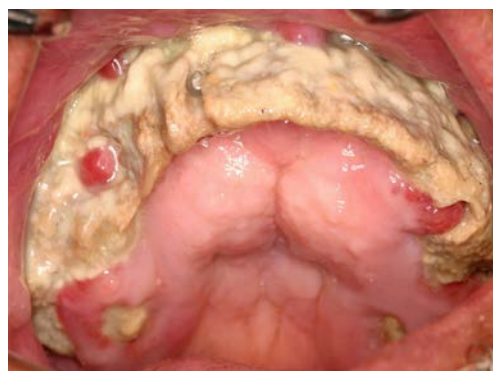
- **Bệnh nhân chuẩn bị điều trị BP:** Đây là thời gian tốt nhất để làm tăng ý thức bệnh nhân về sức khỏe răng miệng và lưu ý về nguy cơ BRONJ. Cần đánh giá toàn bộ răng miệng và loại bỏ hoặc điều trị tất cả những răng hiện có hoặc có thể có vấn đề



Diễn biến của BRONJ: từ giai đoạn 0- 2, Shuler<sup>16</sup>



BRONJ giai đoạn 3, Shuler<sup>16</sup>



BRONJ giai đoạn 3, Shuler<sup>16</sup>

Hình 4: Diễn biến các giai đoạn của BRONJ

sâu răng và/ hoặc nha chu trước khi bắt đầu điều trị.

- **Bệnh nhân đã điều trị BP dưới 2 năm:** nguy cơ BRONJ rất thấp. Có thể lợi dụng thời gian này để trao đổi với bệnh nhân về BRONJ nếu như bệnh nhân chưa biết. Trong điều trị nên áp dụng chiến lược điều trị bảo tồn, nếu cần có thể phẫu thuật ít sang chấn và dùng dung dịch chlorhexidine.

- **Bệnh nhân đã điều trị BP trên 2 năm:** nói chung nguy cơ BRONJ vẫn rất thấp, không nên đề nghị gián đoạn điều trị BP và không nên thay đổi

kế hoạch điều trị nha khoa. Tuy nhiên cần giải thích về nguy cơ BRONJ và lưu ý vệ sinh răng miệng và chăm sóc răng miệng định kỳ.

Tùy theo loại điều trị nha khoa cần thực hiện có thể áp dụng những thận trọng sau:<sup>(2,4)</sup>

**Điều trị phẫu thuật:** mọi can thiệp trên răng và xương ở bệnh nhân dùng BP cần được đánh giá nguy cơ BRONJ và tiến hành một cách nhẹ nhàng và thận trọng. Nếu không có dấu hiệu viêm nhiễm cấp tính và cần nhổ nhiều răng thì nên can thiệp trước ở một răng hay một phần tư hàm trước để theo dõi tình hình lành thương. Dùng dung dịch chlorhexidine cho đến khi vết thương hết phản ứng viêm tấy và đỏ.

**Điều trị nha chu:** bệnh nhân dùng BP có bệnh nha chu mạn tính đang hoạt động cần được điều trị nha chu không phẫu thuật và đánh giá lại mỗi 4- 6 tuần. Trong trường hợp cần điều trị phẫu thuật nha chu thì nên tiến hành một cách ít sang chấn nhất và từng phần hàm một. Sau phẫu thuật nha chu, nên đóng kín phần mềm nếu có thể. Trong mọi tình huống, điều trị nha chu dự phòng và chăm sóc răng miệng tại nhà tích cực là biện pháp tốt nhất để giảm nguy cơ BRONJ ở BN bị bệnh nha chu.

**Đặt implant:** một điều đáng ngạc nhiên là tuy implant được đặt nhiều ở người dùng BP nhưng gần như không có trường hợp BRONJ nào được ghi nhận trong y văn. Tỷ lệ thành công của implant sau 10 năm ở nhóm người dùng BP không khác với tỷ lệ thành công ở người không dùng BP (> 90%). Điều này đã cho phép lập luận có lẽ BRONJ liên quan đến nhiễm khuẩn nhiều hơn là với thay đổi xương, vì thường phẫu thuật đặt implant tuân thủ theo những nguyên tắc ít sang chấn và vô trùng rất nghiêm ngặt và sau đó implant được theo dõi duy trì kỹ hơn răng tự nhiên. Dùng BP không là chống chỉ định cho đặt implant, tuy nhiên phải trao đổi trước với BN về nguy cơ BRONJ và giáo dục vệ sinh răng miệng tăng cường.

Phẫu thuật miệng và hàm mặt: trong trường hợp không thể điều trị bảo tồn thì nên trao đổi với bệnh nhân về nguy cơ BRONJ và đề nghị viết cam kết là chấp thuận phẫu thuật sau khi đã hiểu rõ vấn đề. Sau phẫu thuật, nên đóng kín phần mềm khi có thể và nếu không đóng kín được thì nên đặt màng bán thấm thấu trên vùng xương lộ ra sau phẫu thuật. Trước, trong và sau khi nhổ răng cần rửa sạch bằng dung dịch chlorhexidine, đồng thời về nhà bệnh

nhân tiếp tục súc miệng trong 4-8 tuần. Có nghiên cứu cho rằng kháng sinh dùng 1 ngày trước phẫu thuật và kéo dài 3- 7 ngày sau có tác dụng phòng ngừa BRONJ.

**Nội nha:** Điều trị nội nha ở bệnh nhân dùng BP cho kết quả không khác ở người không dùng BP. Tuy nhiên cần lưu ý tránh xâm phạm vào vùng xương quanh chóp. Nếu răng vỡ lớn nhưng chân răng còn cứu được thì nên điều trị nội nha và cưa ngang thân răng để giữ lại chân răng thay vì nhổ răng.

**Điều trị phục hồi và phục hình:** điều trị phục hồi có thể tiến hành một cách bình thường với lưu ý là giảm tối đa tác động trên xương để tránh gây viêm nhiễm. Đối với phục hình tháo lắp nên điều chỉnh nền hàm nhanh chóng để tránh gây loét ở niêm mạc có nguy cơ làm lộ và hoại tử xương.

**Điều trị chỉnh nha:** tuy có mối quan tâm là điều trị chỉnh nha ở người trưởng thành dùng BP có thể bị cản trở do khả năng tái cấu trúc của xương bị ảnh hưởng nhưng các nghiên cứu chưa ghi nhận trường hợp BRONJ nào trong điều trị chỉnh nha. Tuy không có chống chỉ định điều trị chỉnh nha nhưng phải thận trọng hơn khi di chuyển răng.

## VI. KẾT LUẬN

Tỷ lệ BRONJ tuy rất thấp nhưng do tính chất trầm trọng của biến chứng này và do số người dùng BP hiện nay đang tăng nhanh và tình trạng răng miệng lại thường ít được chú ý nên BS RHM có thể áp dụng ngay từ bây giờ một số nguyên tắc đơn giản trong thực hành như sau:

- Khi hỏi tiền sử bệnh ở người trưởng thành, nên hỏi thêm về tình trạng loãng xương và tình hình dùng thuốc chống tiêu xương để sơ bộ đánh giá nguy cơ BRONJ.

- Nếu BN có dùng BP thì nên:

- Trao đổi với bệnh nhân về nguy cơ BRONJ, giải thích cho bệnh nhân hiểu cách dự phòng BRONJ tốt nhất là tự chăm sóc răng miệng bằng biện pháp vệ sinh răng miệng có tăng cường súc miệng bằng dung dịch kháng khuẩn.

- Khám răng miệng toàn diện để phát hiện những yếu tố nguy cơ tại chỗ.

- Lưu ý tầm soát BRONJ đặc biệt ở giai đoạn sớm, và nếu phát hiện bệnh thì điều trị theo phác đồ đã trình bày.

- Tái khám theo dõi mỗi 3- 6 tháng.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Cartsos V.M., Shao Zhu, Zavras A.I. Bisphosphonate use and the risk of adverse jaw outcomes: A medical claims study of 714,217 people. *JADA* 2008; 139: 23-30.
2. Edwards B.J., Hellstein J.W. Updates recommendation for managing the care of patients receiving bisphosphonate therapy - An advisory statement from the American Dental Association Council on scientific affairs. *JADA* 2008; 139(12): 1674-1677.
3. Hansen T. et al. Increased numbers of osteoclasts expressing cysteine proteinase cathepsin K in patients with infected osteoradionecrosis and bisphosphonate associated osteonecrosis – a paradoxical observation? *Virchows Archiv* 2006; 449 (4) 448 – 454
4. Hollstein J.W., Adler R.A., Edward B. Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis. *JADA* 2011; 142(11): 1243-1251
5. Marx R.E. Pamidronate and Zoledronate induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003, 61: 1115-1118.
6. Melo M.D., Obeid G. Osteonecrosis of the jaws in patients with a history of receiving bisphosphonate therapy. Strategies for prevention and early recognition. *JADA* 2005; 136: 1675-1681.
7. Ruggiero L.S., Fantasia J., Carlson E. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Radiol Endod* 2006; 102(4): 433-441.
8. Ruggiero L.S., Dodson T.B., Assael L.A. American association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws- 2009 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 67: 2-12, Suppl 1.
9. Ruggiero L.S., Dodson T.B., Assael L.A. American association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws - 2014 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2014; 72: 1938-56.
10. Saloufa A., Almazroo và Sook-Bin Woo. Bisphosphonate and nonbisphosphonate- associated osteonecrosis of the jaw: A review. *JADA* 2009; 140(7): 868-875.
11. Shedghizadeh P., Stanley K, Shuler C. Oral bisphosphonate use and the prevalence of osteonecrosis of the jaws: An institutional inquiry. *JADA* 2009; 140: 61-66.
12. Sook-Bin Woo, Hellstein J. Systematic review: Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Annals of Internal Medicine* 2006; 144: 753-761.
13. Zahrowski J.J. Osteonecrosis of the jaws is associated with high-dose bisphosphonate treatment in patients with cancer. *JADA* 2010, 141: 887-888.
14. Bùi Hữu Lâm. Tổng quan Hoại tử xương hàm do bisphosphonate. *Chuyên san RHM*, số 2 Quý 2, 2014.
15. Shuler C. When oral biology and dentistry collide. Bài thuyết trình tại Hội nghị khoa học Bệnh viện RHM trung ương ngày 14.12.2012.
16. Shuler C. Medication-Related OsteoNecrosis of the Jaws. Bài thuyết trình tại Hội nghị khoa học Bệnh viện RHM trung ương ngày 14.5.2015.