

Bifosfonat Kullanımına Bağlı Olarak Maksillada Kemik Nekrozu Oluşumu: Bir Olgu Sunumu

Bisphosphonate Induced Osteonecrosis of The Maxilla: A Case Report

Ayşegül Mine Tüzüner Öncül, DDS, PhD,^a Sıla Şahin, DDS,^a Durmuş İlker Görür, DDS,^a Adnan Öztürk, DDS, PhD,^b Kaan Orhan, DDS, PhD^c

^aAraştırma Görevlisi, Ankara Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi A.D.

^bProfesör, Ankara Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi A.D.

^cDoçent, Yakındoğu Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Oral Diagnoz ve Radyoloji B.D.

Bu olgu sunumu 2007 TAOMS kongresinde poster bildirisi olarak sunulmuştur.

Özet

Amaç: Bifosfonatlar, metastatik kemik kanserlerin önlenmesinde ve osteoporözün tedavisinde kullanılmaktadır. İntravenöz (i.v) bifosfonat (pamidronat, zoledronat) tedavisine bağlı olarak çene kemiklerinde osteonekroz gelişmektedir. Bu vaka raporu ile kliniğimize başvuran hastanın tedavisi sunulmuştur.

Vaka Raporu: Kliniğimize başvuran 51 yaşındaki kadın hastada, uzun süreli intravenöz bifosfonat kullanımına bağlı sol maksilla molar bölgesinde asemptomatik osteonekroz görülmüştür. Hastaya gerekli debridman, sekestrasyon ve hiperbarik oksijen tedavisi uygulanmıştır. Hasta belirli aralıklarla takip edilmektedir.

Sonuç: Bifosfonat kullanımına bağlı oluşan osteonekroz, i.v. bifosfonat kullanımının artmasına bağlı olarak daha sık görülmektedir. Bu nedenle bifosfonat tedavisi görecektek olan hastaların oluşabilecek komplikasyonların engellenmesi amacıyla, tedavi öncesinde diş hekimine yönlendirilip, tüm dental tedavilerinin yapılması önerilmektedir.

Anahtar kelimeler: Bifosfonatlar, osteonekroz.

Abstract

Purpose: Bisphosphonates are used in the management of metastatic bone cancers and osteoporosis. Intravenous (i.v) bisphosphonate (pamidronate, zoledronate) treatment causes the osteonecrosis of the jaws. In this case report, treatment of a referred patient, is presented.

Case Report: A 51 years old female patient referred to our department with asymptomatic osteonecrosis in her left maxilla as a consequence of long term i.v. bisphosphonates consumption. The treatment protocol included debridement, sequestrectomy and hyperbaric oxygen therapy. The patient has followed up periodically.

Conclusion: Occurrence of bisphosphonate induced osteonecrosis became frequent by the increase of i.v. bisphosphonate usage. Therefore, the patients who will be treated by bisphosphonates must consult to a dentist and all dental treatments must be completed before the beginning of the therapy. By this way, the complications can be prevented.

Key Words: Bisphosphonates, osteonecrosis.

Giriş

Metastatik kemik lezyonları bulunan kanser hastalarında, ağrı, patolojik kırıklar, omurilik kompresyonu ve hiperkalsemi gibi birçok ekspoze

nekrotik kemik varlığı tespit edilmiştir.² 2003 yılında Marx ve ark. tarafından yayımlanan ilk raporla birlikte günümüze kadar, bifosfonat kullanımına bağlı komplikasyon görülebilir.¹ 2003-2004 yılları arasında intravenöz bifosfonat ile tedavi edilen hastalarda, maksillofasiyal bölgede iyileşmeyen, maksillofasiyal bölgede oluşan osteonekroz ile ilgili olarak birçok araştırma yapılmıştır.

Hastanın bifosfonata bağlı osteonekroz olarak tanımlanabilmesi için şu niteliklerin olması gerekmektedir: 1) geçmişte ya da hala oral veya iv bifosfonat ile tedavi; 2) 8 haftadan uzun süreyle var olan maksillofasiyal bölgede ekspoze, nekrotik kemik ve 3)

Dt. Sıla Şahin
Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi A.D.
Beşevler, Ankara
E-posta: silaschahin@yahoo.com.tr
Telefon: +90 312 296 55 76
+90 532 262 06 86
Faks: +90 312 2123954

çene kemiklerine radyasyon tedavisi uygulanmamış olması.³

Bifosfonatlar, metastatik kemik hastalığının tedavisinde, mutiple myeloma, akut hiperkalseminin kısa dönem tedavisinde ve osteoporöz ve Paget hastalığının tedavisinde kullanılmaktadır.⁴ Bunlar; pamidronat ve zoledronik asittir.

Bu olgu takdimi ile birlikte 2003 yılından günümüze bifosfonat nekrozu ile ilgili yayınlanmış makaleler değerlendirilecektir.

Olgu sunumu

51 yaşındaki kadın hasta Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı'na sol maksiller molar bölgede herhangi bir travma hikayesi olmaksızın oluşan lokalize asemptomatik osteonekroz tablosu ile başvurdu. Hastadan alınan anamnezde hastanın 2002 yılında meme karsinomu tedavisi amacıyla radyoterapi ve kemoterapi gördüğü, 2003 yılında oksipital kemik ve lumbal vertebra bölgelerindeki kemik metastazına yönelik 40 ay boyunca toplam 40 doz IV zoledronik asit (Zometa; Novartis) kullandığı öğrenildi. Onkoloji konsültasyonu sonucunda hastanın malignite açısından tedavisinin başarılı bir şekilde sonlandırıldığı ve hastalığın prognozunun iyi yönde olduğu öğrenildi. İntraoral muayenede sol maksiller tüber, 3. molar diş bölgesinde nekroze kemik sekestrasyonu izlendi (Resim 1).



Resim 1. Nekrotik sahanın intraoral görünümü.

Buna ek olarak enfeksiyona bağlı pürülan akıntı bulgusu görülmedi ve kültür sonuçları herhangi bir bakteriyel üremenin gözlenmediğini bildirmekteydi. Radyolojik muayene bulguları fizik muayene bulgularını destekler yöneydi (Resim 2).



Resim 2. Radyografik görünüm

Bütün bu veriler değerlendirildiğinde klinik tablonun uzun süreli zoledronik asit (Zometa; novartis) kullanımına bağlı olarak oluşan avasküler osteonekroz gelişimi olduğu belirlendi. Daha sonra bifosfonat kullanımına son verildi. Hastaya 15 günlük düzenli kontrollerle birlikte sekestrasyon ve debridman yapıldı. Aynı zamanda kanlanmayı ve doku beslenmesini arttırmak amacıyla 16 saatlik hiperbarik oksijen tedavisi uygulandı. Ancak tedavi esnasında hastanın uyarılmasına rağmen sigara kullandığı kesin olarak tespit edildi. Buna rağmen nekrotik sahanın küçüldüğü ve epitalizasyon başlangıcı belirlendi (Resim 3).



Resim 3. Hiperbarik oksijen ve sekestrasyon sonrası görünüm

Tartışma

Maksillofasiyal bölgede, bifosfonat kullanan hastalarda çenelere radyoterapi uygulanmamasına rağmen gelişen ve 8 haftadan uzun süredir ekspoze kemik varlığı söz konusu olduğunda bifosfonat nekrozu tanısı klinik olarak doğrulanır.⁵ En sık görülen klinik bulgu, ülserle mukoza ve ekspoze devital kemiktir. Ekspoze kemikte genellikle sarı-beyaz renk değişikliği görülür ve çevresindeki yumuşak doku sekonder enfeksiyona bağlı olarak enflamasyon ve ağrıdır.⁶ Aynı zamanda benzer klinik seyri olabilecek durumlar klinik

ve radyolojik olarak tespit edilip hastanın geçmiş bilgileriyle değerlendirilerek bifosfonata bağlı kemik nekrozundan ayırt edilmelidir.

Bifosfonatlar inorganik pirofosfatların sentetik analogları olarak tanımlanmaktadır. Düşük intestinal emilim hızı düşüktür, böbreklerden metabolik değişim olmaksızın atılırlar ve hidroksiapatit kristallerine afiniteleri yüksektir. Bifosfonatlar temelde fosfat-karbojen-fosfat içerirler. Nitrojen içeren veya aminobifosfonatlar, ortadaki temel karbon molekülüne bağlı nitrojen grubu içerirler, bu da nitrojen içermeyenlere göre 1000 kat daha güçlü olması ile sonuçlanır. Bu bifosfonatlara örnek olarak: aledronat, risedronat, pamidronat, zoledronik asit ve ibandronat verilebilir.^{7,8,9}

Günümüzde bifosfonatlar, çoğunlukla milyonlarca postmenopozal kadında görülen osteoporözün neden olduğu kemik kaybını stabilize etmek için kullanılmaktadır. Bu tedavideki amaç trabeküler kemiğin osteoklastlarla rezorbsiyonunu inhibe etmek ve kemiğin dansitesini korumaktır. Bu amaçla kullanılan oral bifosfonatlar; etidronat, risedronat, tiludronat ve aledronattır. İntravenöz olarak kullanılan daha kuvvetli bifosfonatlar, metastatik kanserlerin kemikteki artıklarını stabilize etmek (primer olarak meme ve prostat), multiple myelomada kemik rezorbsiyon defektlerinin tedavisinde ve şiddetli hiperkalseminin tedavisi amacıyla kullanılırlar.¹⁰ Pamidronat ve zoledronat bu intravenöz bifosfonatlara örnek olarak verilebilir.

Bifosfonatların etki mekanizması üzerine birçok araştırma yapılmış teoriler üretilmiştir. Marx ve ark.nın¹⁰ öne sürdüğü başlıca teori kemik remodelasyonunun ve kemik turnoverının bu ilaçların temel osteoklast-inhibe edici etkisi sonucu durması ile oluştuğunu ve bu ilaç osteoporözde kemik dansitesinin kaybının azalması veya kemiğe kanser yayılımını önlemek amacıyla kullanılmaktadır. Bifosfonatlar; osteoklastların güçlenmesini ve aktivitesini baskılayarak kemik yenilenmesini engeller, böylece osteoklastların ömrü kısalmış olur. Osteoklast populasyonunun oluşmaması veya disfonksiyonel olması, kemik hücresinin turnoverı üzerine etki eder. Kemik kendisini yenilemesi gereken yaşayan bir dokudur. Eğer bu olmazsa zamanla yaşlanır ve ölür (osteonekroz). Kemik yaklaşık 150–180 günde kendini yeniler. Bifosfonatlar osteoklastları hedef alır.¹¹ Osteoklastlar kemiği rezorbe eder ve normal olarak mezenşimal kök hücrelerin ve premitotik osteoblastın aktif kemik oluşturan osteoblasta dönüşmesini uyaran kemik morfojenetik protein(BMP) ve insülin benzeri büyüme

faktörü 1 ve 2 (ILG1 ve ILG2) gibi sitokinleri salgılar. Kemik rezorbsiyonunun efektif şekilde inhibisyonu ile bu hemostatik siklusun zarar görmesi, nonvital osteositlerin ve eski mineral matriksin mikroçatlaklarının akümülyasyonu ile sonuçlanır.¹² Bifosfonatlar kemiğe irreversible olarak bağlanırlar ve etkilenen osteoklastlar sebebiyle kemik hücre turnoverı azalır ya da tamamen durur. Maksiller ve mandibuler alveoler kemiğin yenilenme hızı uzun kemiklerdekinden daha hızlıdır, bu durum çene kemiklerinin neden bu yan etkilerin odağı olduğunu göstermektedir.¹¹

İlaçların intravenöz kullanımları kemik rezorbsiyonu üzerine daha kuvvetli etki eder. Çene kemiklerinin kanlanması diğer kemiklerden daha fazla olması, daha hızlı kemik turnoverı ve dişlerin var olmasından ötürü, bifosfonatlar çene kemiklerinde yüksek konsantrasyonda bulunurlar.¹⁰

Çoğu hastada, lezyonlar başlangıç olarak diş çekimini hemen takiben oluşmaktadır. Bunun yanı sıra travmaya bağlı nekroz görülmesi de saptanmıştır.⁶ Bununla birlikte bazı hastalar, olası herhangi bir etken göstermemiştir.⁶ Bu vakamızda da diş çekimi veya herhangi bir travmatik etken olmaksızın bifosfonata bağlı osteonekroz görülmüştür.

Bifosfonata bağlı osteonekrozdan korunmak amacıyla, tedaviye başlanmadan önce hastalar diş hekimine yönlendirilmelidir. Hasta klinik olarak ve panoromik radyograflar alınarak detaylı bir incelemeden geçirilmelidir. Olası enfeksiyon odakları giderilmeli, gerekli tüm dental tedaviler daha sonradan işlem gerektirmeyecek şekilde yapılmalıdır. Bu hastalar dental implant uygulamaları için aday olarak seçilmemelidirler.¹⁰

Bifosfonata bağlı kemik nekrozunun tedavisi ağrının eliminasyonu veya kontrolüne ve ekspoze kemiğin ilerlemesini önlemeye yönelik olmalıdır. Ruggerio ve ark. nin¹³ 63 hastayı içeren araştırmalarında: hastalarının büyük çoğunluğuna sekestrektomi yapmış diğer hastalara rezeksiyon yapmışlardır, 2 hastaya mandibuler rezeksiyon öncesi hiperbarik oksijen tedavisi uygulamışlardır. Sonuç olarak rezeksiyon marjinlerinde vaskülarize kemik olmasına rağmen rezeksiyon yapılan hastalarda daha da ilerlemiş nekroz görülmüştür. Asemptomatik ekspoze nekrotik kemik alanları olan hastalar konservatif olarak tedavi edilmiş lokal yara bakımı ve gargaralarla tedavi edilmiştir. Bifosfonat tedavisinin durdurulmasının durumun ilerlemesinde önemli bir katkısı olmadığı saptanmıştır.¹³

Migliorati ve ark.^{6,14} 17 hasta ile yaptığı araştırma sonucunda, tedavi prosedürünün koruyucu yönde

olması gerektiğini vurgulamışlardır. Tedavi yöntemleri; lokal anestezi altında minör debridman yapılması, major cerrahi sekestretomiler, marjinal ve segmental mandibuler rezeksiyonlar, parsiyel ve tüm maksillektomiler ve hiperbarik oksijen tedavisidir. Sekonder enfeksiyon ve ağrının kontrolü için sistemik antibiyotik tedavisi, aktif enfeksiyon varlığında faydalı olacaktır. Aynı zamanda etkilenen kemik avasküler olduğu için sistemik antibiyotikler sadece yumuşak dokudaki ve vital kemikteki enfeksiyonu kontrol eder. Ruggerio ve ark. nın da bildirdiği gibi rezeksiyonlar sonucu, vaskülarize kemik olmasına rağmen nekroz artmıştır. Bu nedenle de en iyi tedavinin korunma olduğunu rapor etmişlerdir.¹⁴ Yapılan birçok araştırmada hiperbarik oksijen tedavisinin tedavisinde etkili olmadığı bildirilmiştir¹⁵. Aynı sebepten ötürü biz de rezeksiyon veya geniş cerrahi uygulamalar yerine debridman ve gerekli görüldüğü yerlerde sekestrasyon yapıp hiperbarik oksijen tedavisi ile hastamızı tedavi ettik. Enfeksiyonun önüne geçmek amacıyla antibiyotik uygulaması ve ağız gargaraları önererek ağız hijyenini sağladık. Nekrotik kemiğin bulunduğu bölgenin maksiller sinüsle yakınlığından ötürü geniş sekestrasyon veya rezeksiyondan özellikle kaçınılmıştır.

Marx ve ark.^{10,12} 119 hastanın takibi sonucunda, cerrahinin çoğunlukla ters etki yarattığını, hiperbarik oksijen tedavisinin ve bifosfonat kullanımına son verilmesinin çok az faydası olduğunu veya hiç olmadığını vurgulamaktadır. Bu durumda tedavinin ağrının kontrolüne ve ekspozite kemiğin ilerlemesinin engellenmesine yönelik olması gerektiğini savunmaktadır. Kendi başına ekspozite kemik ağrısızdır ve normal, yapısal olarak bozulmamış olarak çene fonksiyonunu destekleyecek şekilde kalabildiğini, enfekte olduğu zaman ağrılı hale gelip ve selülit ve cilt fistülüne sebep olduğunu söyler. Enfeksiyonun kontrolü için penisilin grubu antibiyotikler ve klorheksidin içeren gargaralar önermektedir. Yapılan kültür sonuçlarında en sık *Actinomyces* saptanmıştır.

Sonuç

Bifosfonat tedavisi görecekte olan hastalar, oluşabilecek yan etkilerden olabildiğince korunmak amacıyla tedaviye başlamadan önce tüm dental tedavileri tamamlanmalıdır. Osteonekroz görülen hastalar en konservatif yöntemle tedavi edilmeli ve enfeksiyon durumunda antibiyotikler, ağız gargaraları kullanımı ile beraber ideal ağız hijyeni sağlanmalıdır. Hasta periyodik olarak kontrollere çağrılmalı yumuşak yapıdaki sekestrlar temizlenmelidir.

Kaynaklar

1. Hortobayi GN, Theriault RL, Lipton A; et al: Long-term prevention of skeletal complications of metastatic breast cancer with pamidronate. *J Clin Oncol* 1998;16:2038.
2. Wutzl A, Seeman R, Waltzinger F, Millesi G. Treatment Results of Bisphosphonate- Related Osteonecrosis of The Jaws. *Head&Neck- DOI* 2008; 10:1002.
3. Junquera L, Gallego L. Related Osteonecrosis of the Jaws. Another Clinical Variant? *J Oral Maxillofac Surg* 2008;66:1516-1517.
4. Woo SB, Hellstein JW, Kamlar JR. Narrative [corrective] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 2006; 144:753-761.
5. Khan A. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. *Canadian Family Physician* 2008;54:1019-21.
6. Migliorati C.A, Schubert MM, Peterson DE, Seneda LM. Bisphosphonate- Associated Osteonecrosis of Mandibular and Maxillary Bone: An emerging oral complication of supportive cancer therapy. *Cancer* 2005;104:83.
7. Fleisch H, Reszka A, Rodan G, et al. Bisphosphonates:mechanism of action. In:Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA. editors. Principles of bone biology. San Diego, California: Academic Press 2002;1361-1385.
8. Santini D, Vespasiani Gentilucci U, Vincenzi B, et al. The antineoplastic role of bisphosphonates: from basic research to clinical evidence. *Ann Oncol* 2003; 14:1468-1476.
9. Gevorgyan A, Enepekides DJ. Bisphosphonate-induced necrosis of the jaws: a reconstructive nightmare. *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery* 2008;16:325-330.
10. Marx RE, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-Induced Exposed Bone (Osteonecrosis/Osteopetrosis) of the Jaws: Risk Factors, Recognition, Prevention, and Treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2005;63:1567-1575.
11. Marx RE, Uncovering the Cause of ‘ Phossy Jaw’ Circa 1858 to 1906: Oral and Maxillofacial Surgery Closed Case Files- Case Closed. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;66:2356-2363.
12. Marx RE, Pamidronate (Aredia) and Zoledronate (Zometa) Induced Avascular Necrosis of The Jaws: A

Growing Epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61: 1115-1118.

13. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the Jaws Associated With the Use of Bisphosphonates: A Review of 63 Cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;62:527-534.

14. Migliorati CA, Casiglia J, Epstein J, Jacobsen PL, Siegel MA, Woo S. Managing the care of patients with bisphosphonate- associated osteonecrosis. *J Am Dent Assoc* 2005;136:1658-1668.

15. Silverman SL, Landesberg R. Osteonecrosis of the jaw and the role of bisphosphonates: a critical review. *Am J Med.* 2009 ;122(2 Suppl):S33-45.