

Çene Kemiklerinde Bifosfonatlara Bağlı Osteonekroz

Bisphosphonate Related Osteonecrosis of Jaws: Case Report

Çağrı BARDAK,^a
E. Şebnem KURŞUN,^b
Funda YÜKSEL,^c
Erdal ERDEM,^a
Bengi ÖZTAŞ^b

^aAğız Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi AD,

^bOral Diagnoz ve Radyoloji AD, Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ankara

^cAğız, Diş, Çene Cerrahisi Kliniği, Eskişehir Ağız ve Diş Sağlığı Merkezi, Eskişehir

Geliş Tarihi/Received: 24.06.2010

Kabul Tarihi/Accepted: 09.12.2010

Bu çalışma, 14. BaSS (Balkan Stomatological Society) Kongresi (6-9 Mayıs 2009, Bulgaristan)'nde poster olarak sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Correspondence:

Şebnem KURŞUN
Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi,
Oral Diagnoz ve Radyoloji AD, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
sebnemkursun@yahoo.com.tr

ÖZET Osteoporöz, multipl miyeloma, Paget hastalığı, meme ve prostat kanseri gibi hastalıkların tedavisinde rutin olarak kullanılan, kemiklerde rezorpsiyonu önleyen bifosfonat bileşikler çenelerde klinik olarak çıplak nekrotik kemik yüzeyleri ile karakterize osteonekroza sebep olabilmektedir. Bu olguların patofizyolojik mekanizması, insidansı, olası risk faktörleri, önlenmesi ve uygun tedavisi ile ilgili birçok rapor ve çalışma literatürde yer almıştır. Osteonekrozlu bireylerin tedavi yaklaşımı ile ilgili olarak ortak bir fikre ulaşılamasa da, bifosfonat terapisi alan hastaların hastalıklarının son döneminde kabul edilebilir bir yaşam kalitesine ihtiyaç duymaları sebebiyle klinisyenler seçilecek tedavi şekline karar verirken bu durumu dikkate almalıdır. Bu çalışmada, fakültemizin ağız, diş ve çene radyolojisi bölümünde tanısı konan, tedavisi ve takibi ağız, diş, çene hastalıkları ve cerrahisi bölümünde yapılan üç olgunun sunulmasının yanı sıra, bifosfonat terapisi alacak hastalarda osteonekroz gelişme insidansını azaltmaya yönelik öneriler ve osteonekrozlu bireylerde güncel tedavi stratejileri ile ilgili bilgiler aktarılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Difosfonatlar; çene; osteonekroz

ABSTRACT Bisphosphonates which are used in preventing bone resorption and in the treatment of osteoporosis, Paget's disease of bone, prostate and breast cancer may cause osteonecrosis of jaws which is characterized by exposed necrotic bone. A lot of reports and studies about pathophysiologic mechanism, incidence, probable risk factors, preventive and appropriate treatment of osteonecrosis of jaws are published in medical literature. Since there is no consensus about the best treatment approach in patients with osteonecrosis and due to reasons that patient taking bisphosphonate treatment need, for an acceptable quality of life in their recent times, clinicians should take this in to consideration while deciding the type of treatment. In this report beside the three cases which are diagnosed in oral diagnosis and radiology department, treated and followed up at the oral and maxillofacial surgery department of our faculty, proposals for reducing the incidence of osteonecrosis of jaws in patients who are going to receive bisphosphonate therapy and information about updated treatment strategies in patients who have osteonecrosis of jaws are also presented.

Key Words: Diphosphonates; jaw; osteonecrosis

Türkiye Klinikleri J Dental Sci 2014;20(1):41-6

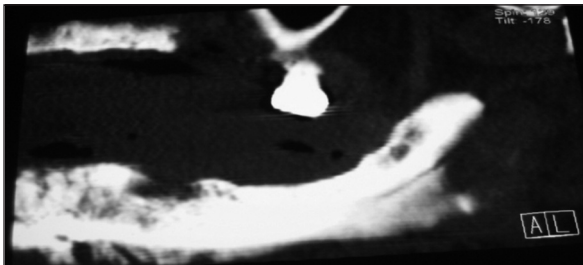
Bifosfonatlar (BP); kemiği etkileyen metastatik kanserlerin (meme, prostat, akciğer), multipl miyelomada görülen osteolitik lezyonların, Paget hastalığı ve osteoporözün tedavisinde kullanılan başarılı anti-neoplastik ilaçlardır. Osteoklastların sinyal iletimini, olgunlaşmasını ve ömürlerini azaltarak kemik yıkım-yapım dengesini bozarlar; osteonekroz hastaları, osteoklast aktivitesi ve fonksiyonundaki bozulmalar sonucunda

normal kemik yapımına oranla azalan kemik yıkımı ve bunun sonucunda osteopetrozis benzeri çene nekrozları ve kötü yara iyileşmesi sergilerler. Çenelerde görülen osteonekroz, uzun dönem BP terapisinin bir komplikasyonu olarak izlenmektedir. Bu durum ilk kez 2003'te Marx tarafından tanımlanmıştır.¹ Lezyonlar ağrılı veya ağrısız olabileceği gibi hastalarda klinik olarak apse oluşumu, intraoral veya ekstraoral fistül varlığı, alt dudakta parestezi, oronazal/oroantral ilişki, patolojik kırıklar ve yumuşak dokuda şişlik gibi bulgular izlenebilir.² Çene kemiklerinde görülen osteonekroz için birçok tedavi seçeneği önerilmiş olsa da, henüz tam bir tedavi şekli bulunmamıştır. Bu çalışmada, uzun dönem BP terapisi sonucu gelişen osteonekrozun tedavisi ve takibi ile ilgili üç olgu sunulmuştur.

OLGU SUNUMLARI

OLGU 1

Yetmiş yedi yaşındaki erkek hasta, 2007 yılında sol alt çene mental bölgedeki ağrısız, sert şişlik şikâyeti ile Ankara Üniversitesi Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Ana Bilim Dalına başvurdu. Hastadan bilgilendirilmiş olur formu alındı. Yapılan klinik muayenede, dişsiz küçük azılar bölgesinde açığa çıkmış kemik ve pürülan akıntı izlendi. Alınan sistemik anamnezde hastaya 2004 yılında prostat kanseri teşhisi konulduğu, tedavisinde kemoterapi gördüğü ve üç yıl boyunca ayda bir kez 4 mg intravenöz (iv) zoledronat (Zometa) (Novartis Pharma Stein AG, Stein, Novartis Tıbbi Ürünler İsviçre) kullandığı öğrenildi (Resim 1). Lezyonun sınırlarının daha detaylı değerlendirilmesi için hastadan bilgisayarlı tomografi (BT) alındı. Kemik metastazını elimine etmek için ise biyopsi yapıldı.



RESİM 1: Olgu 1'in mandibula mental bölgede nekrotik kemiğin BT görüntüsü.

Materyal histopatolojik değerlendirme amacı ile laboratuvara gönderildi, sonuç kronik osteomyelit olarak geldi. Yaranın primer kapanmasını sağlamak ve sekestrektomi için hasta genel anestezi altında operasyona alındı. Ameliyat esnasında ve sonrasında hastaya (2x1 ampisilin 1 g) iv antibiyotik yapıldı. Ameliyattan iki ay sonra, nekrotik kemik sınırları ekspansiyon yapmaksızın ameliyattan önceki haline geri döndü. İrrigasyonlar ve rutin kontroller tavsiye edildi. Bölgede ara ara gelişen ataklar uzun dönem iv antibiyotiklerle baskılandı. Hasta halen rutin kontrollerle izlem altındadır.

OLGU 2

Eylül 2007 tarihinde 42 yaşındaki kadın hasta, bir yıldır var olan sol üst çene posterior bölgedeki şişlik, postnazal akıntı, burun akıntısı ve ağız kokusu şikâyetleri ile bölümümüze başvurdu. Hastadan bilgilendirilmiş olur formu alındı. Sistemik anamnez sonucunda hastaya 2004 yılında metastatik meme kanseri teşhisi konulduğu, iki yıl boyunca kemoterapi gördüğü, 2005 Haziran ayından itibaren ise ayda bir kez 4 mg iv zoledronat yapıldığı öğrenildi. Hasta bu süre içerisinde, sol üst çenede yer alan iki dişini spontan olarak kaybettiğini bildirmiştir. İntraoral muayene sonucunda, sol üst çenede köpek dişinden ikinci büyük azı dişine uzanan alanda çıplak kemik izlendiği; birinci ve ikinci küçük azılar ile birinci büyük azı dişlerinin ağızda yer almadığı gözlemlendi. Çevre mukozanın inflame olduğu görüldü. Alınan panoramik radyografide nekrotik kemik sınırlarının maksiller sinüsü de içine alarak orbita tabanına kadar uzandığı izlendi. Radyografik muayenede, bölgede yer alan görüntünün "Güve yeniği" görünümüne benzediği ve eksik dişlerin lamina duralarının izlendiği fark edildi (Resim 2,3). Lezyonun sınırlarının tam olarak tespiti için hastadan BT istendi (Resim 4). Antibiyotik profilaksisi altında (klindamisin 600 mg) biyopsi yapıldı. Köpek dişi, ikinci ve üçüncü büyük azı dişleri mobilite nedeni ile çekildi. Histopatolojik inceleme sonucu kronik osteomyelit ile uyumlu olarak geldi. İv antibiyotik (Linkomisin 2x1 7 gün boyunca) ile gargara reçete edildi ve profesyonel oral irrigasyon amacı ile hasta 15 günde bir kliniğe çağırıldı. Hastanın ağrı, postnazal akıntı ve nazal tıkanıklık gibi

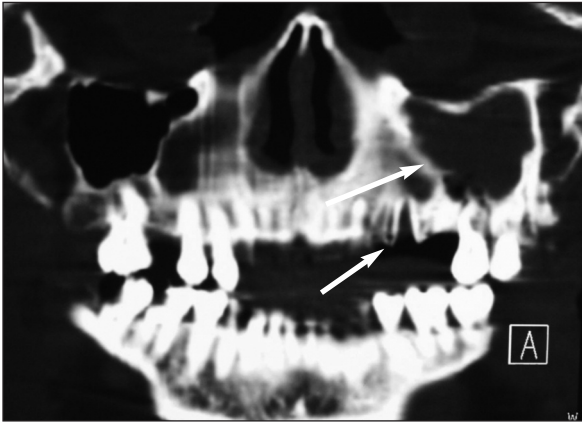


RESİM 2: Olgu 2'nin Eylül 2007 ilk ağız içi görüntüsü.
(Renkli hali için Bkz.

<http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/dis-hekimligi-bilimleri-dergisi/1300-7734/>)



RESİM 3: Olgu 2'nin Eylül 2007 panoramik görüntüsü.



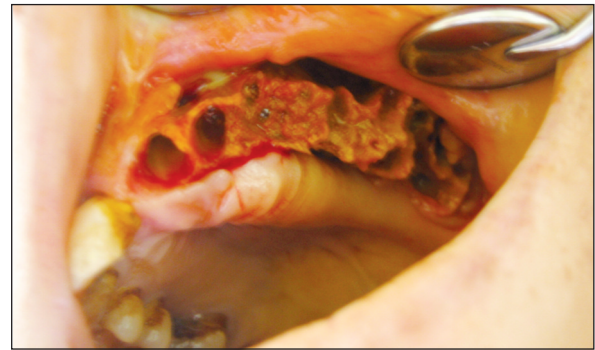
RESİM 4: Olgu 2'nin Ekim 2007 BT görüntüsü.

şikâyetleri elimine edildi. Açıktaki kemik miktarında herhangi bir gerileme izlenmese de, çevre yumuşak doku pembe rengini alarak normal sağlıklı görünümüne kavuştu. Hasta bu süre içerisinde aylık zoledronat kullanımına devam etti. Ocak 2008 tarihinde hasta sol üst göz kapağındaki şişlik nedeni ile tekrar kliniğimize başvurdu ve göz doktoruna konsültasyon için yönlendirildi. Dört ay sonra

hasta kontrole, sol birinci ve ikinci keser dişlerdeki mobilite ve açıktaki kemiğin keskin kenarlarından şikâyet ile geldi. Kontrol esnasında sol üst göz kapağındaki fistül dikkati çekti. Hastaya antibiyotik uygulanmasını takiben sekestrektomi yapıldı ve mobil olan dişler çekildi. 2008 Mayıs ayında hastanın zoledronat tedavisi sona erdi. Agresif kemik ve organ metastazı nedeni ile kemoterapiye başlandı, ancak ağustos ayında hasta kaybedildi (Resim 5,6).

OLGU 3

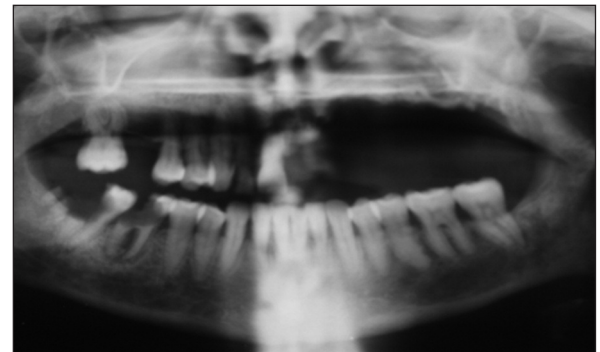
Elli sekiz yaşındaki kadın hasta, 2007 yılında kliniğimize sağ maksiller bölgede uzun süredir iyileşmeyen ağrılı yaranın tedavisi amacı ile başvurdu. Hastadan bilgilendirilmiş olur formu alındı. Alınan anamnez neticesinde, bir yıl önce ağrının sağ maksiller ikinci küçük azı dişinin çekimini takiben geliştiği öğrenildi. Hastada 2000 yılında metastatik meme kanseri teşhis edilmiş olup, tedavisinde ke-



RESİM 5: Olgu 2'nin Temmuz 2008 ağız içi görüntüsü.

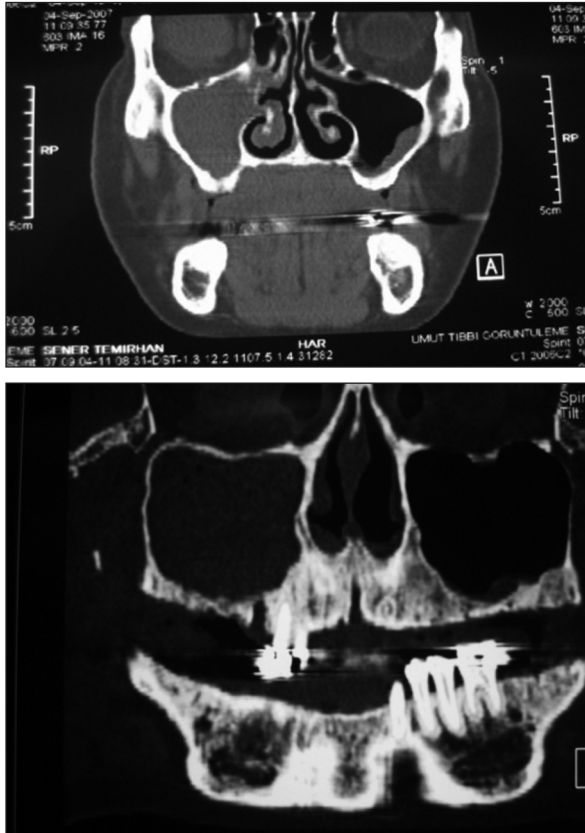
(Renkli hali için Bkz.

<http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/dis-hekimligi-bilimleri-dergisi/1300-7734/>)



RESİM 6: Olgu 2'nin Temmuz 2008 panoramik görüntüsü.

moterapi gördüğü ve dört yıl boyunca ayda bir kez 4 mg iv zoledronat kullandığı öğrenildi. Ayrıca, hastanın daha önce birkaç kez küretaj tarzında cerrahi tedavi gördüğü de bildirildi. Hastanın ağız içi muayenesinde sağ maksilla küçük azı bölgesinde açığa çıkmış nekrotik kemik bölgesi izlendi. BT sonuçlarında sinüzitle birlikte oroantral ilişki görüldü (Resim 7). Genel anestezi altında sekestrektomi işlemi ve birinci küçük azı dişinin çekimi yapıldı. Operasyon sırasında maksiller sinüste pürülan akıntı izlendi. Bölge kürete edilip fizyolojik çözelti ile irrigasyon yapıldı; hastaya ameliyat öncesi ve sonrasında iv antibiyotik (1 g amoksisilin 2x1) uygulandı. Alınan örneğin patolojik incelenmesinin sonucu nekrotik kemik olarak geldi. Operasyonu takiben oluşan fistül dışında iyileşmenin tam olduğu gözlemlendi. İlave bir operasyonu reddeden hastanın iki yıllık izlemi sırasında meme kanseri nedeni ile göğsünün alındığı, ağız içinde nüksün olmadığı ve mevcut durumun korunduğu izlendi



RESİM 7: Olgu 3'ün ikinci küçük azı diş soketinde yer alan oroantral ilişkinin BT görüntüsü.



RESİM 8: Olgu 3'ün Şubat 2010 ağız içi görüntüsü.

(Renkli hali için Bkz.

<http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/dis-hekimligi-bilimleri-dergisi/1300-7734/>)

(Resim 8). Hastanın esas rahatsızlığındaki ilerlemeler ve çene bölgesinde şikâyetlerinin olmaması göz önüne alınarak tekrar bir operasyon düşünülmeydi. Hastanın rutin kontrolleri devam etmektedir.

TARTIŞMA

BP'ler antianjiyojenik etkilerinin yanı sıra osteoklastik aktiviteyi inhibe ederek kemik rezorpsiyonunu önleyen inorganik pirofosfatların sentetik analoglarıdır.³ Bu tür hastalarda azalan osteoklastik fonksiyonlarla osteopetrozis benzeri bir tabloya ek olarak, yara iyileşmesinin gerekli bileşenlerinden olan sirkülasyondaki endotelial progenitor hücrelerin sayısında ve vasküler endotelial büyüme faktör seviyelerinde azalmalar söz konusudur.⁴ Klinik çalışmalar, BP'lerin yara iyileşmesini kötü yönde etkilediğini göstermiştir. Çene kemikleri vücuttaki diğer kemiklere oranla daha yüksek rezorpsiyon ve apozisyon aktivitesine sahiptir.⁴ İşte bu sebepten ötürü BP'lere bağlı gelişen osteonekroz sadece çenelerde izlenmektedir.⁵ BP'lere bağlı osteonekroz kendiliğinden gelişebileceği gibi diş çekimi, travma veya periodontal hastalık sonrasında da izlenebilir.⁵⁻⁷ Nekroz gelişme riski BP uygulanma süresi uzadıkça artmaktadır.^{8,9}

BP'ler iki grupta sınıflandırılmaktadır: a) Aledronat (oral), zoledronat (enjekte edilebilen), pamidronat (enjekte edilebilen), risedronat (enjekte edilebilen) ve ibandronat (enjekte edilebilen) nit-

rojen içeren, metabolize olmayan BP'ler iken; b)Tiludronat (oral), etidronat (oral) ve klodronat (enjekte edilebilen) nitrojen içermeyen ve metabolize olablen BP'lerdir. Enjekte edilebilen ve nitrojen içeren BP'ler (pamidronat ve zoledronat) kemik metastazının önlenmesinde daha güçlü ve etkili ajanlardır. Nekroz gelişimi açısından potansiyeli en yüksek olan ajan zoledronattır.^{8,9} Oral ve nitrojen içeren preparatlar ise daha az güçlü olup, kemik metastazlarında daha düşük etkinliğe sahip olduklarından osteoporoz tedavisinde kullanılmaktadır.¹⁰

Çenelerde BP'lere bağlı gelişen osteonekrozun tanısında üç önemli kriter esas alınmıştır. Bunlar; 1) Hastalarda devam eden veya önceden uygulanmış BP terapisi hikâyesi, 2) Ağızda sekiz haftadan daha uzun süre var olan persiste açık kemik varlığı, 3) Çenelere önceden radyoterapi uygulanmamış olmasıdır.^{8,9}

İnvaziv veya noninvaziv birçok tedavi seçeneği olmasına rağmen, çenelerin osteonekrozu için kesin bir tedavi seçeneği henüz bulunamamıştır. Oral irrigasyonlar, antimikrobiyal gargaralar, yumuşak dokulu sekestr halindeki kemiğin alınması gibi seçenekler konservatif tedavi olarak değerlendirilirken; cerrahiden invaziv bir teknik olarak bahsedilmektedir. Son yapılan çalışmalar hiperbarik oksijen tedavisini aktif BP terapisi alan hastalar için alternatif bir tedavi olarak göstermemekle birlikte, hiperbarik oksijen tedavisinin yararlılığı konusunda araştırmalar devam etmektedir.¹¹

Bazı araştırmacılar, osteonekroz olgularında kullanılan antibiyotiklerin avasküler osteonekrozun yer aldığı kemiğe sınırlı girişinden dolayı etkilerinin yetersiz olduğuna inanmaktadır.¹² Diğer taraftan BP kullanımı sonucunda çenelerinde osteonekroz gelişen hastalar çoğunlukla kanser hastaları olup, immün sistemleri kemoterapi ve radyoterapi nedeni ile patojenlere karşı güçsüz durumdadır. Ayrıca açığa çıkmış kemik etrafında yer alan diş eti inflamasyon için ideal koşullara sahiptir. Cerrahi işlemler öncesinde ve sonrasında antibiyotikler profilaksi amaçlı kullanılmalıdır.¹³

Cerrahi tedavi (sekestrektomi, parsiyel-total rezeksiyon) alveol sınırlarından taşan osteonekroz sonucu gelişen patolojik fraktür, oronazal\oroantral ilişki, ekstraoral fistül varlığında tercih edilmelidir.^{8,9} Pautke ve ark., çenelerde yer alan BP terapisi sonucu gelişen osteonekrozun cerrahi tedavisinde rezeksiyon sınırlarının daha net izlenmesinde intraoperatif olarak canlı ve nekrotik kemiğin ayırt edildiği, tetrasiklin-floresan rehberli kemik rezeksiyonunu tanımlamışlardır. Bu şekilde selektif ve konservatif bir rezeksiyon planlanmaktadır.¹⁴

Tedavide çekim son seçenek olarak düşünülmelidir. Şayet çekim kaçınılmaz ise o zaman minimum travma ile ve antibiyotik baskısı altında çekim yapılmalıdır. İşlem sonunda bölge suture edilmelidir.¹²

Sonuç olarak, çene kemiklerinde osteonekroz gelişen bireylerin büyük çoğunluğunu kanser hastaları oluşturduğundan dolayı yaşam kalitesinin düşük olduğu bu grupta hastaların konforları düşünülmesi ve şartlar elverdikçe konservatif tedavi seçenekleri tercih edilmelidir.

Bu hastalar, günümüzde BP tedavisinin çenelerde oluşturduğu kötü etkiler net olarak bilinmesine rağmen, çoğunlukla BP tedavileri tamamlandıktan sonra oral ve maksillofasiyal bölgede zaten mevcut olan veya daha sonra ortaya çıkan patolojilerin sebep olduğu, normal bir hastaya göre daha gürültülü ve tedavisi güç, hatta çoğunlukla imkânsız olan klinik tablolarla diş hekimlerine müracaat etmektedirler. Bunu önlemek veya BP ile tedavisi düşünülen kanser hastalarında oluşabilecek osteonekroz olasılığını azaltmak veya geciktirmek amacı ile atılacak en doğru adım, diş hekimi ve onkoloğun koopere çalışmasıdır. Sistemik koşulların uygun olduğu durumlarda BP tedavisine başlayacak olan hastalarda nekroz gelişim riskini en aza indirmek için, uygulama öncesi dental patolojiler ortadan kaldırılarak hastaların ağız sağlığı mutlaka optimuma getirilmeli, hastalara oral hijyenin önemi vurgulanmalı ve bu hastalar nekroz hakkında bilinçlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61(9):1115-7.
2. Otto S, Hafner S, Grötz KA. The role of inferior alveolar nerve involvement in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67(3):589-92.
3. Wessel JH, Dodson TB, Zavras AI. Zoledronate, smoking, and obesity are strong risk factors for osteonecrosis of the jaw: a case-control study. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;66(4):625-31.
4. Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 2006;144(10):753-61.
5. Badros A, Weikel D, Salama A, Golubeva O, Schneider A, Rapoport A, et al. Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: clinical features and risk factors. *J Clin Oncol* 2006;24(6):945-52.
6. Merigo E, Manfredi M, Meleti M, Corradi D, Vescovi P. Jaw bone necrosis without previous dental extractions associated with the use of bisphosphonates (pamidronate and zoledronate): a four-case report. *J Oral Pathol Med* 2005;34(10):613-7.
7. 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(3):415-23.
8. Advisory Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65(3):369-76.
9. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws--2009 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67(5 Suppl):2-12.
10. Kumar SKS, Meru MC, Sedghizadeh PP. Osteonecrosis of the jaws secondary to bisphosphonate therapy: a case series. *J Contemp Dent Pract* 2009;9(1):63-9.
11. Freigerber JJ, Pandilla-Burgos R, Chhoeu AH, Kraft KH, Boneta O, Moon RE, et al. Hyperbaric oxygen treatment and bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a case of series. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65(7):1321-7.
12. Sambrook P, Olver I, Goss A. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. *Aust Fam Physician* 2006;35(10):801-3.
13. Koulocheris P, Weyer N, Liebehenschel N, Otten JE, Gutwald R, Schmelzeisen R. Suppurative maxillary sinusitis in patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis of the maxilla: report of 2 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;66(3):539-42.
14. Pautke C, Bauer F, Tischer T, Kreutzer K, Weitz J, Kesting M, et al. Fluorescence-guided bone resection in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67(3):471-6.