

Literatürde anlatılan çenelerdeki ilaçlarla ilişkili osteonekroz vakalarının analizi

Mehmet Egemen Aydemir(0000-0002-0632-4861)^α, Esin Bozdemir(0000-0002-2421-3807)^α

Selcuk Dent J, ODMFR 2019 Kongre Kitapçığı Özel Sayısı

Başvuru Tarihi: 23 Ocak 2019
Yayına Kabul Tarihi: 07 Şubat 2019

ÖZ

Literatürde anlatılan çenelerdeki ilaçlarla ilişkili osteonekroz vakalarının analizi

Amaç: Bu çalışmanın amacı son beş yıl içerisinde literatürde anlatılan çenelerin ilaca bağlı osteonekroz (MRONJ) vakalarında; osteonekroz nedeni olarak belirlenen ilaç ya da ilaçtan farklı etkenler, osteonekroz gelişimine katkıda bulunan sistemik ya da lokal faktörler, bu vakalarda kullanılan görüntüleme yöntemleri, tedavi seçenekleri gibi faktörleri analiz etmektir.

Gereç ve Yöntem: 2013-2018 yılları arasında MRONJ ile ilgili literatürde bildirilen 113 olgu sunumu incelendi. Literatür araştırması PubMed üzerinden yapıldı. Hastanın yaşı, cinsiyeti, sistemik hastalığı, geçmişte uygulanan dental işlemlere ait veriler, osteonekroz lezyonunun lokalizasyonu, hastada gözlenen semptomlar, teşhiste kullanılan görüntüleme yöntemleri, tercih edilen tedavi seçenekleri, tedavi sonrası nüks olup olmaması açısından olgu sunumları incelendi.

Bulgular: İncelenen olgu sunumlarında hastaların yaş ortalaması 66.7 ± 12.28 idi. Vakalarda MRONJ çoğunlukla (% 62.8) kadınlarda görüldüğü belirlendi. Osteonekroz oluşumunda en sık rol oynayan risk faktörü ilaçlardı (%55, en fazla metotreksat). Osteonekroza neden olan ilacın kullanım nedeni olarak en çok (% 67.1) kanser tespit edildi. MRONJ nedeni olarak bifosfanat dışı ilaçlardan en sık (% 18.3) belirlenen ilaç denosumabdı. Hastaların % 63.5'inde osteonekroz öncesi dental tedavi hikayesi vardı. Vakalarda osteonekrozun % 68.9'nun mandibulada ortaya çıktığı gözlemlendi. Hastalarda en sık belirlenen semptom ağrıydı (% 65.7). İncelenen olguların hepsinde konservatif tedavi kullanılırken, 69 hastada buna ek olarak (% 62.7) cerrahi tedavi ve 9 hastada lazer tedavisi uygulandığı belirlendi.

Sonuç: MRONJ sıklıkla bifosfonat kullanımına bağlı ortaya çıksa da kanser nedeniyle kullanılan anti-neoplastik ilaçlar ve romatoid artrit gibi sistemik hastalıklar nedeniyle kullanılan bazı ilaçlar nedeniyle de oluşabilmektedir. Osteonekroza neden olan ilaçların çeşitliliğinin fazla olması nedeniyle hastaların sistemik durumlarında kullanılan ya da kullanılacak ilaçların sorgulanması osteonekrozun önlenmesi ve tanısında önemlidir.

ANAHTAR KELİMELER

Osteonekroz, Bifosfonat, Metotreksat

ABSTRACT

Analysis of the medication related osteonecrosis cases in jaws described in the literature

Background: The aim of the study was to analyze factors such as medications or other non-medicative agents determined as cause of osteonecrosis, systemic or local factors leading to the development of osteonecrosis and imaging techniques, treatment options in the medication related osteonecrosis cases in jaws (MRONJ) described in the literature.

Methods: 113 cases reported in the literature related to MRONJ between 2013-2018 were examined. The literature survey was conducted on PubMed. Case reports were evaluated in terms of the age, gender, systemic disease of the patient, dental procedures applied in the past, localization of the osteonecrosis lesion, the symptoms observed in the patient, the imaging modalities used in the diagnosis, treatment options, recurrence after the treatment.

Results: The mean age of the patients was 66.7 ± 12.28 years. In cases, MRONJ was observed mostly in women (62.8%). The most common risk factor in the development of osteonecrosis was the drugs (55%, more methotrexate). The most common cause of the use of the drug causing osteonecrosis was cancer (67.1%). The most (18.3 %) determined non-bisphosphonate drug related to osteonecrosis was denosumab. 63.5% of patients had a history of dental treatment before osteonecrosis. 68.9% of osteonecrosis cases were observed in the mandible. The most common symptom was pain (65.7%). While conservative treatment was used in all of the cases, surgical treatment additional to this therapy in 69 patients and laser treatment in 9 patients were performed.

Conclusion: Although MRONJ is often caused by bisphosphonate use, it may also occur due to the antineoplastic drugs used for cancer and some drugs used for systemic diseases such as rheumatoid arthritis. Because of the large variety of drugs caused osteonecrosis, questioning of drugs that will be used or used in the systemic conditions of patients is important in the diagnosis and prevention of osteonecrosis.

KEYWORDS

Osteonecrosis, Bisphosphonate, Methotrexate

GİRİŞ

Amerikan Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Derneğinin (AAOMS) 2014 yılında yaptığı tanımlamaya göre hastalar antirezorptif veya antianjiyogenik ajanlarla tedavi görmüş ya da görmekte olmaları, maksillofasiyal bölgede 8 haftadan

^α Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı, Isparta

fazla süren intraoral veya ekstraoral sondalanabilir fistülü olan kemik veya ekspoze kemik durumuna sahip olmaları ve çenede radyasyon terapi geçmişine ya da metastatik hastalığa sahip olmamaları durumlarının tamamını içeriyorlar ise çenelerin ilaca bağlı osteonekrozu (MRONJ) olarak kabul edilebilirler.^{1,2} Bununla birlikte yukarıda bahsedilen ilaçlar dışında literatürde sık olmamakla birlikte romatoid artrit tedavisinde kullanılan metotreksat gibi farklı ilaçlarla ilişkili osteonekroz vakaları da bildirilmiştir.³ Bu çalışmanın amacı son beş yıl içerisinde literatürde anlatılan çenelerin ilaca bağlı osteonekroz vakalarında; osteonekroz nedeni olarak belirlenen ilaç ya da ilaçtan farklı etkenler, osteonekroz gelişimine katkıda bulunan sistemik ya da lokal faktörler, bu vakalarda kullanılan görüntüleme yöntemleri, tedavi seçenekleri gibi faktörleri analiz etmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Son 5 yılda (2013-2018) MRONJ ile ilgili literatürde bildirilen 122 olgu sunumu incelendi. Literatür araştırması PubMed üzerinden yapıldı ve İngilizce makalelerle sınırlı tutuldu. 9 olgu sunumu çalışmada değerlendirilecek veriler açısından yetersiz olduğu için çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya 113 olgu sunumu dahil edildi. Demografik ve tıbbi hikâyeye göre hastanın yaşı, cinsiyeti, sistemik hastalığı, geçmişte uygulanan dental işlemlere ait veriler değerlendirildi. Osteonekroz lezyonunun lokalizasyonu, hastada gözlenen semptomlar, teşhiste kullanılan görüntüleme yöntemleri, tercih edilen tedavi seçenekleri, tedavi sonrası nüks olup olmaması açısından ilgili vakalardan elde edilen veriler incelendi.

BULGULAR

İncelenen olgu sunumlarında yaş aralığı 19 ila 94 (ortalama 66.7 ± 12.28) arasında değişti. Erkeklerin kadınlara oranı 1.7: 1 (42 erkek, 71 kadın hasta) olarak belirlendi. Vakaların çoğunluğunda (% 45) hastaların ilaca bağlı osteonekroz nedeni olarak belirlenen ilacı intravenöz olarak aldıkları belirlendi.

Osteonekroza neden olan ilacın ortalama kullanım süresi 3.13 ± 2.7 idi. Osteonekroz oluşumunda rol oynayan risk faktörü olarak en çok (% 55) ilaçlar (en sık metotreksat, % 56.2) belirlendi. MRONJ nedeni olarak bifosfonat dışı ilaçlardan en sık (% 18.3) belirlenen ilaç Denosumab'tı. Osteonekroza neden olan ilacın kullanım nedeni olarak en çok (% 67.1) kanser tespit edildi. Hastaların % 63.5'ine osteonekroz oluşumundan önce dental tedavi uygulaması yapıldığı belirlendi

Vakalarda osteonekrozun % 68.9'nun mandibulada, % 31.1'nin maksillada ortaya çıktığı gözlemlendi. Hastalarda en sık belirlenen semptom ağrıydı (% 65.7). Osteonekroz teşhisinde ve tedavi planlamasında hastalarda en çok kullanılan görüntüleme yöntemleri panoramik radyografi (% 42) ve konik ışınlı bilgisayarlı tomografiydi (%39.8). İncelenen olguların hepsinde konservatif tedavi kullanılırken, 69 hastada buna ek olarak (% 62.7) cerrahi tedavi ve 9 hastada lazer tedavisi uygulandığı belirlendi. Bu tedavilerin sonucunda olguların çoğunluğunda (% 85.6) nüks olmadığı tespit edildi (Tablo 1).

Tablo 1. İlaça bağlı osteonekroz vakalarında analiz edilen bazı parametrelerin oranları

Değerlendirilen Faktör	Faktör Alt Kümeleri	n (%)
Cinsiyet	Kadın	71 (% 62.8)
	Erkek	42 (% 37.2)
Osteonekrozun Görüldüğü Çene	Maksilla	82 (% 68.9)
	Mandibula	37 (% 31.1)
Risk Faktörleri	Sistemik Hastalıklar	21 (% 11)
	En sık Romatoid Artrit	12 (% 54.5)
	İlaç Kullanımı	105 (% 55)
	En sık Metotreksat	9 (% 56.2)
	Lokal Faktörler	65 (% 34)
	En sık Diş Çekimi	47 (% 45.2)
Çenelerin İlaça Bağlı Osteonekrozuna Yol Açan İlacın Kullanım Nedeni	Kanser	70 (% 68.1)
	Osteoporoz	30 (% 29.1)
	Böbrek Transplantasyonu	1 (% 1)
	Yanlış Kanser Teşhisi	1 (% 1)
Çenelerin İlaça Bağlı Osteonekrozuna Neden Olan İlaçlar	Bifosfonatlar	77 (% 61.2)
	Antineoplastik İlaçlar	9 (% 8.2)
	Denosumab	23 (% 18.3)
	Diğer ilaçlar	17 (% 13.5)
En Sık Belirlenen Semptomlar	Ağrı	67 (% 65.7)
	Ekspoze kemik yüzeyi	53 (% 52)
	Püy drenajı	32 (% 31.4)
	Şişlik	27 (% 26.5)
Görüntüleme Yöntemleri	Panoramik Radyografi	78 (% 42.4)
	Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi	43 (% 23.4)
	Bilgisayarlı Tomografi	30 (% 16.3)
	Periapikal Radyografi	16 (% 8.7)
Tedavi Seçenekleri	Konservatif Tedavi	109 (% 100)
	Cerrahi Tedavi	69 (% 63.3)
	Lazer Tedavisi	9 (% 8.3)
	En sık Diode Lazer	4 (% 44.4)

TARTIŞMA

Literatürde anlatılan olguların analizi sonucunda osteonekroz lezyonlarının kadınlarda, mandibulada, özellikle ileri yaşlarda daha sık meydana geldiği gözlemlendi. Çenelerin ilaca bağlı osteonekrozunun sıklıkla bifosfonat kullanımıyla

ilişkili olduğu ancak özellikle romatoid artrit tedavisinde kullanılan metotreksatın, sunitinib gibi antineoplastik ilaçlarında osteonekroz nedeni olabileceği görüldü.^{4,5} İntravenöz bifosfonat kullananlarda osteonekroza daha sık rastlansa da oral kullanımda da osteonekrozun ortaya çıkma olasılığının olduğu gözlemlendi. Diş hekimliği açısından osteonekroz oluşumunda dental işlemlerin özellikle de diş çekiminin osteonekroz için tetikleyici bir faktör olabileceği görülmektedir.^{6,7} Bu yüzden diş hekimlerinin özellikle malign hastalık nedeniyle kemik metastazı olan ya da osteoporoz gibi kemik metabolizması hastalığı olan hastalarda kullanılan ilaçları iyi bir şekilde sorgulaması gerekmektedir. Çenelerin ilaca bağlı osteonekrozu sıklıkla bifosfonat kullanımına bağlı ortaya çıksa da metotreksat gibi romatoid artrit tedavisinde kullanılan ilaçların da osteonekroz için bir risk faktörü olduğu ve yine diabetes mellitus gibi sistemik hastalıkların osteonekroz için ilave risk faktörü olabileceği unutulmamalıdır.^{8,9,10}

SONUÇ

MRONJ sıklıkla bifosfonat kullanımına bağlı ortaya çıksa da kanser nedeniyle kullanılan antineoplastik ilaçlar ve romatoid artrit gibi sistemik hastalıklar nedeniyle kullanılan bazı ilaçlar nedeniyle de oluşabilmektedir. Osteonekroza neden olan ilaçların çeşitliliğinin fazla olması nedeniyle hastaların sistemik durumlarında kullanılan ya da kullanılacak ilaçların sorgulanması osteonekrozun önlenmesi ve tanısında önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O’Ryan F. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: A systematic review and international consensus. *Journal of Bone and Mineral Research*, 30, 3–23.
2. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw–2014 update. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 72, 1938–1956.
3. Takashi H, Yoshihiro S, Jun-ichi Y, et al. A case of intraoral methotrexate-associated lymphoproliferative disorder. *Jpn J Oral Maxillofac Surg* 57:104, 2011
4. Furudate K, Satake A, Narita N, Kobayashi W. Methotrexate-Related Lymphoproliferative Disorder in Patients With Osteonecrosis of the Jaw: A 3-Case Report and Literature Review *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons J Oral Maxillofac Surg* 76:97-111, 2018.
5. Ashrafi F, Derakhshandeh A, Movahedian B, Moghaddas A. Osteonecrosis of the jaws in patient received bisphosphonates and sunitinib separately: A case report. *J Res Pharm Pract* 2017;6:182-5.
6. Subramanian G, Kalyoussef E, Blitz-Goldstein M, Guerrero J, Ghesani N et. al Identifying MRONJ-affected bone with digital fusion of functional imaging (FI) and cone-beam computed tomography (CBCT): case reports and hypothesis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2017;123:e106-e116
7. Markose G, Graham RM. Cast-cap splint in the management of medication-related osteonecrosis of the jaw. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 55 (2017) 416–417

8. Huh S, Lee C, Ohe J, Lee J, Choi B et al. Chronic maxillary sinusitis and diabetes related maxillary osteonecrosis: a case report Korean Assoc Oral Maxillofac Surg 2015;41:332-337
9. Khamaisi M, Regev E, Yarom N et al. Possible association between diabetes and bisphosphonate-related jaw osteonecrosis. J Clin Endocrinol Metab 2007;92:1172–1175.
10. Henien M, Carey B, Hullah E, Sproat C, Patel V. Methotrexate-associated osteonecrosis of the jaw: A report of two cases Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol 2017;124:e283–e287.