

Bifosfonat Kullanımına Bağlı Maksilla ve Mandibulada Görülen Osteonekroz : Olgu Sunumu

Bisphosphonate Induced Osteonecrosis of the Maxilla and Mandible: A Case Report

İsrafil Orhan¹, Selman Sarıca², Mustafa Çelik³, Mehmet Akif Kılıç⁴

¹ Doç. Dr. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, Kahramanmaraş

²Yrd. Doç. Dr. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, Kahramanmaraş

³ Ar. Gör. Dr. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, Kahramanmaraş

⁴ Prof. Dr. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, Kahramanmaraş

Özet

Prostat kanseri, Paget hastalığı ve Multiple miyeloma gibi hastalıkların tedavisinde kullanılan bifosfonatlar maksilla ve mandibulada açıkta nekrotik kemik alanları ile karakterize osteonekroza neden olabilmektedir. Bu makalede kemik metastazı yapmış prostat kanseri nedeniyle bifosfonat tedavisi alan, maksilla ve mandibulada osteonekroz gelişmiş 82 yaşında erkek hasta sunuldu.

Anahtar kelimeler: Bifosfonat, Osteonekroz, Maksilla, Mandibula.

Abstract

Bisphosphonates which are used in the treatment of prostate cancer, Paget's disease and multiple myeloma may cause osteonecrosis of maxilla and mandible which is characterized by exposed necrotic bone. In this case report, we presented a 82 year old male patient with osteonecrosis of maxilla and mandible, who was receiving bisphosphonates therapy for bone metastases of prostate cancer.

Key words: Bisphosphonate, osteonecrosis, Maxilla, Mandible.

GİRİŞ

Bifosfonatlar osteoporoz, Paget hastalığı ve diğer metabolik kemik hastalıkları, multiple miyelom ve metastatik neoplazm ile ilişkili kemik hastalıklarının tedavisinde kullanılan önemli farmakolojik ajanlardır (1, 2).

Bifosfonatların başlıca yan etkileri gastrointestinal sisteme ait semptomlar (ishal, bulantı ve karın ağrısı), akut faz reaksiyonu (ateş, halsizlik, kas ve kemik ağrıları), akut ve kronik böbrek yetmezliği, elektrolit bozukluğu, maksilla ve mandibulada osteonekrozdur (3).

Bifosfonat tedavisi uygulanan bireylerde osteonekroz görülme sıklığının % 1-21 arasında değiştiği bildirilmiştir (4). Bifosfonata bağlı osteonekroz olgularının neredeyse tümünden (% 94) yüksek dozda onkolojik nedenler ile uygulanan intravenöz bifosfonat tedavisinin sorumlu olduğu anlaşılmıştır (5). Osteonekrozun gelişmesinde birtakım sistemik ve lokal risk faktörlerinin etkili olduğu düşünülmektedir. Sistemik faktörler arasında; kullanılan bifosfonatın türü, total dozu ve kemiğe metastaz yapmış kanser vakaları sayılabilir. Lokal faktörler arasında ise; diş çekimi, çene kemiklerine cerrahi işlem uygulanması, kötü uyumlu proteze bağlı travma bulunması, çene kemiklerinin geçmişte travmaya maruz kalması, dental enfeksiyon mevcudiyeti ve hastanın oral hijyeninin kötü olması bulunmaktadır (6).

Bifosfonata bağlı görülen osteonekrozun sebebi, çene kemiklerinin diğer kemikler içinde daha fazla kanla beslenmeye ihtiyaç duymaları ve bifosfonatların bu kemiklerde daha fazla birikim göstermeleriyle açıklanmıştır (7). Çene kemiklerinin diğer kemiklerden farklı olan ve osteonekroza predispozan kılan özellikleri: mandibular korteksin yüksek kemik yoğunluğunda olması, düşük vaskülariteye sahip olması ve mandibulada

kırmızı kemik iliğinin yetersiz olmasıdır (8). Osteonekrozun sadece çene kemiklerinde görülmesinin nedenlerinden biri de, bu kemiklerin diğerlerinden farklı olarak sıklıkla maruz kaldığı mikrotravmalar nedeniyle üzerilerindeki ince periost ve mukozanın bütünlüğünün kolaylıkla bozularak kontaminasyona imkan sağlamasına bağlı olduğu düşünülmektedir (9, 10).

Osteonekroz görülen hastaların yaklaşık % 30'u asemptomatik olmasına rağmen kliniğe gelen hastalar yumuşak doku şişliği ile beraber şiddetli lokal ağrı, akıntı ve diş kaybından şikayet etmektedirler (3, 11).

Bu olgu sunumunda bifosfanat kullanımıyla ilişkili osteonekrozun diş hekimleri ve onkologların yanında kulak burun boğaz hekimlerinin de aşına olması gereken ciddi bir yan etki olduğuna dikkat çekmeyi amaçladık.

OLGU SUNUMU

Sekseniki yaşında erkek hasta kliniğimize çenede ağrı ve ağız kokusu şikayeti ile başvurdu. Hastanın muayanesinde üst insisiv ve kanin dişler dışında diş olmadığı, sağ üst molar dişlere uyan bölgede ve sol premolar ve molar dişlere uyan bölgede sarımsı nekroze kemik alanları izlendi (Resim 1 ve 2). Hastanın anamnezinde 1997 yılında prostat kanseri tanısı konulduğu ve prostatektomi operasyonu yapıldığı, 2005 yılında kemik metastazı saptanması üzerine zolendronik asit (Zometa; Novartis) başlanıldığı öğrenildi. Hastadan 2010 yılı Aralık ayında zolendronat tedavisi aldığı sırada diş çekimi yapıldığı, 2 ay sonrasında da üst çene sağ yarımında şişlik ve ağrı şikayetinin başladığı öğrenildi. 2011 yılı Ocak ayında yapılan tüm vücut kemik sintigrafisinde vertebralarda, maksilla ve mandibulada aktivite artışları görülmesi üzerine başka bir merkezde maksilla ve mandibuladan biyopsi yapılmış, sonuç metastazla uyumlu

İletişim: Doç. Dr. İsrafil ORHAN
KSÜ Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, KAHRAMANMARAŞ

Tel : 0 533 680 16 33
e-posta : israfil.orhan@gmail.com
Kabul Tar: 01.06.2015

Resim 1. Maksilladaki osteonekrotik alanlar



olmayıp osteonekroz lehine değerlendirilmiş. Bunun üzerine mandibuler osteonekroz nedeniyle zolendronik asit (Zometa; Novartis) kesilmiş. Çenede ağrı nedeniyle uzun süre antibiyotik tedavisi alan hastanın şikayetlerinde gerileme olmaması üzerine kliniğimize başvurdu.

Resim 2. Mandibuladaki osteonekrotik alanlar



Çekilen panoramik mandibula grafisi ve paranazal tomografide maksilla ve mandibulada nekroze kemik alanları izlendi (Resim 3 ve 4). Sağda oroantral fistül olduğu görüldü. Hastaya genel anestezi altında, sağlam kemik dokusu görülene kadar maksilla ve mandibuladaki nekrotik doku debridmanı yapıldı. Retromolar trigondan kemik parçası alınarak oroantral fistül onarıldı ve damak rotasyon flebiyle kapatıldı. Hastanın aylık takiplerinde şikayetlerinde yineleme olmadı.

TARTIŞMA

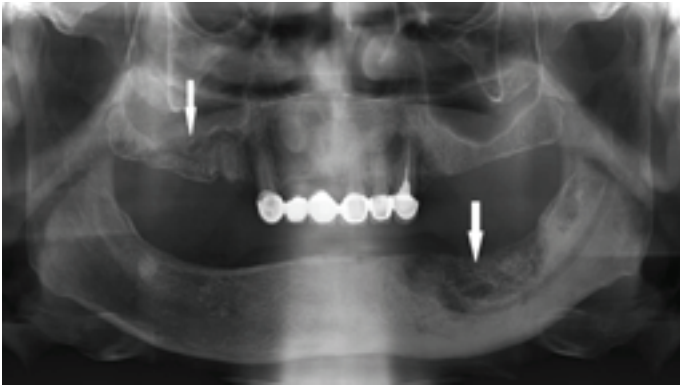
Bifosfonatla ilişkili çene osteonekrozu, ilacın kullanım süresine, dozuna, veriliş yoluna, ilacın nitrojen içeriğine, hastanın sistemik sağlık sorununa, kullandığı ilaçlara, ağız hijyenine, dental girişimlere göre farklı zamanlarda ve şiddette ortaya çıkar (5). Bifosfonatların kullanımına bağlı çenelerde görülen osteonekroz alt çenede %65, üst çenede %26, her iki çenede %9 oranında görülmektedir. Multifokal ve çift taraflı olarak alt çeneye oranla üst çenede daha çok (% 21-% 31) görülmektedir (7). Bizim vakamızda hem üst çenede, hem de alt çenede osteonekroz mevcuttu.

Bifosfonatlar özellikle aktif remodelasyon olan alanlarda hidroksiapatit kristallerine çok kolay bağlanırlar. Kemik yüzeyinde bağlı oldukları bu alanlardan salınırlar ve osteoklastlar tarafından absorbe edilirler. Osteoklastın hücre içinde kolesterol üreten mevalonat yolunun anahtar enzimlerinden biri olan farnesildifosfatın sentezini inhibe ederler. Bunun sonucunda da osteoklastların kemik rezorpsiyonunu oluşturabilmesi için gereken yüzey özellikleri oluşamaz ve osteoklastik aktivite baskılanmış olur. Bifosfonatlar olgunlaşmış osteoklastlara olduğu gibi olgunlaşmamış ve öncü osteoklast hücrelerini de etkileyebildikleri için kemikte rezorptif aktivite ve buna bağlı olarak yenilenme miktarında azalmaya neden olurlar (10). Bifosfonatlar teröpatik dozlarda osteoblast diferansiasyonunu ve kemik depozisyonunu stimüle ederler. Yüksek dozlarda ise bifosfonatlar, osteoblastlara sitotoksik etki göstererek apoptozislerine neden olurlar (11). Antianjiyogenik etkileri yeni damar oluşumunu inhibe eder. Bu etki, hem tümör metastazına karşıdır, hem de yara iyileşmesini ve doku tamirini geciktirir (7). Kemikte rezorpsiyonun azalmasıyla birlikte apozisyon azalmaya başlar, kemik metabolizması, büyüme gelişme kapasitesi ve kalite bozulur. Travma, periodontal hastalık, periradiküler lezyon ya da dental işleme bağlı gelişen nekrozlarda osteoklastlar, nekrotik kemiği ortadan kaldırmak için gerekli aktivasyonu göstermez. Nekrotik doku hacmi yeterli seviyeye ulaştığı zaman ise lokal değişiklikler başlar (10).

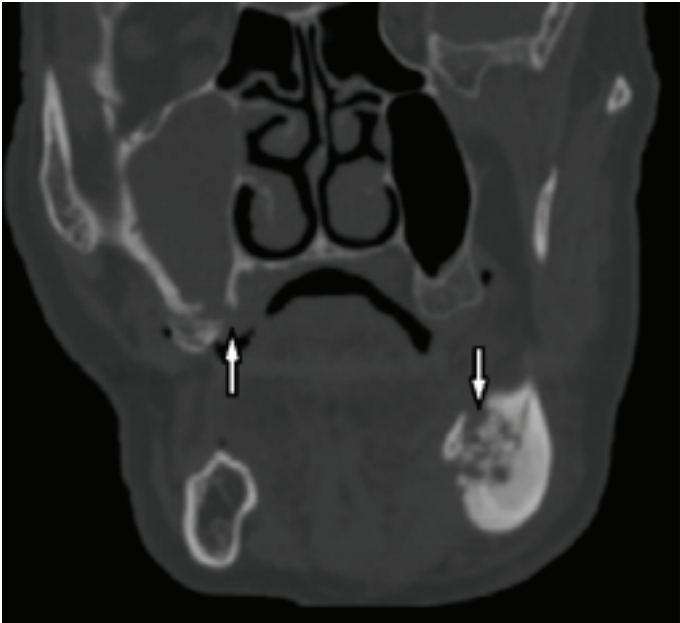
Geniş bir mikrofloraya sahip olan oral kavitede aseptik ortam oluşturulamaması ve travmaya yatkın olması çene kemiklerinde osteonekroz oluşma riskini artırır (2, 7). Buna ek olarak basit cerrahi girişimlerde bile alveol kemiğin ağız ortamına açılarak kontamine olabilmesi de osteonekroz riskini artırır (2, 3, 7). Bifosfonatların endotel hücre proliferasyonunu, adezyonunu ve migrasyonunu bozduğu in vitro olarak gösterilmiştir. Bifosfonatlar kemikte yeterli konsantrasyona ulaştıkları zaman kemiğe komşu, kemik yüzeyini örten yumuşak dokuda toksik etki oluştururlar. Buna bağlı olarak oral kavitede mukoza bütünlüğü bozulur ve iyileşme gecikir (12).

Bifosfonat sonrası oluşan osteonekroz, genellikle diş çekimi ya da oral cerrahi işlem sonrasında gelişebildiği gibi, %40 oranında spontan olarak oluşabildiği de bildirilmektedir. Spontan gelişen lezyonlarda prognoz daha kötüdür (5, 12).

Resim 3. Panoramik mandibula grafisinde nekroz alanları.



Resim 4. Paranasal tomografi koronal kesitte maksilla ve mandibuladaki nekrotik alanlar ile birlikte sağda oroantral fistül görülmekte.



Bizim vakamızda sağ üst molar diş çekim öyküsü vardı. Bununla birlikte sol alt molar bölgedeki osteonekrozdan uyumsuz diş protezinin sorumlu olduğu düşünüldü.

Bifosfonat kullanımına bağlı gelişen osteonekrozun tedavisi ile ilgili net bir görüş mevcut değildir. Bifosfanata bağlı gelişen çene osteonekrozunun tedavisi temelde semptomları hafifletir yöndedir ve ağrının giderilmesini, yumuşak ve sert dokuda sekonder enfeksiyon kontrolünü ve kemik nekrozunun ilerlemesini minimize etmeyi hedefler (13).

Tedaviye başlamadan diş hekimlerine yönlendirilerek önce panoramik ve periapikal filmler alınarak diş çekimi, periodontal cerrahi, kanal tedavisi, herhangi bir restorasyon gerekliliği kontrol edilmeli ve tedavi öncesi tüm dental gereksinimler tamamlanmalıdır. Uzun yıllar bifosfonat tedavisi alan bazı hastalar çenelerinde osteonekroz belirtileri göstermeyebilirler. Bu hastalar diş hekimlerine kontrol amaçlı gönderilmeli ve tedavi sırasında yapılacak diş çekimi veya diğer invaziv işlemlerin hayati tehlike oluşturabileceği konusunda uyarılmalıdır. Düzenli bifosfonat tedavisi gören hastalarda, kemiğin normale dönüp nekroz riskinin ortadan tamamen kalkabilmesi için en az 6-9 ay tedaviye ara verilmesi önerilmiştir (5). Bifosfonat kemikte çok uzun yıllar devamlılık gösterebilen bir ilaç olmasına karşın ilaca ara verilmesi antianjiyogenik etkinin ortadan kalkmasına neden olmaktadır.

Tedavi seçenekleri hastanın bilgilendirilmesinden,

antibiyotik tedavisi ve osteonekroz alanının rezeksiyonuna kadar çeşitlilik göstermektedir. Osteonekroz gelişmiş olan kemik bölgesi, cerrahi teknikler kullanılarak mukoza ile primer kapatılabilir. Ekstraoral kemik açılımlarının olduğu olgularda genel yaklaşım, flep kaldırıp nekrotik kemiğin çıkartılması, mukoza bütünlüğü sağlanacak şekilde yaranın kapatılması olmalıdır. Bu yöntem sadece hastanın mukoza bütünlüğünü sağlamakla kalmaz, akut klinik enfeksiyon bulgularını da ortadan kaldırır (13).

Sonuç olarak, kemik metastazları nedeni ile bifosfonat kullanan hastalarda çene bölgesinde yumuşak doku şişliği, ağrı, ekspoze kemik doku gibi şüpheli semptom ve bulgular varlığında metastaz dışında mutlaka osteonekroz akılda bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Eid A, Atlas J. The role of bisphosphonates in medical oncology and their association with jaw bone necrosis. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2014; 26: 231-7.
2. Keleş E, Kaplama ME, Çobanoğlu B, Orhan İ. Bifosfonat Kullanımına Bağlı Maksillada Osteonekroz: Olgu Sunumu. *Fırat Tıp Dergisi;* 2011; 16: 160-3.
3. DE Iulii F, Taglieri L, Amoroso L, Vendittozzi S, Blasi L, Salerno G, et al. Prevention of osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases treated with bisphosphonates. *Anticancer Res.* 2014; 34: 2477-80.
4. Benhamou CL. Effects of osteoporosis medications on bone quality. *Joint Bone Spine.* 2007; 74: 39-47.
5. Woo SK, Hellstein JW, Kalmar JR. Systematic review: Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Inter Med.* 2006; 144: 753-61.
6. Migliorati CA, 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: 83-93.
7. 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: 1567-75.
8. Lehrer S, Montazem A, Ramanathan L, Pessin-Minsley M, Pfail J, Stock RG, et al. Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaws, Bone markers, and a Hypothesized Candidate Gene. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009; 67: 159-161.
9. Vassiliou V, Tselis N, Kardamakis D. Osteonecrosis of the jaws – clinicopathologic and radiologic characteristics, preventive and therapeutic strategies. *Strahlenther Onkol.* 2010; 186: 367-73.
10. Soydan SS, Şenel F, Araz K. Bifosfanata Bağlı Olarak Çene Kemiklerinde Gelişen Osteonekrozun Patogenezi ve Tedavisi. *Hacettepe Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi.* 2009; 33: 61-8.
11. Vercruyse H Jr, Backer Td, Mommaerts MY. Outcomes of osseous free flap reconstruction in stage III bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: systematic review and a new case series. *J Craniomaxillofac Surg.* 2014; 42: 377-86.
12. Scoletta M, Arduino PG, Dalmaso P, Broccoletti R, Mozzati M. Treatment outcomes in patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a prospective study. *Oral Surg. Oral Med. Oral Radiol.*

Endod. 2010; 110: 46-53.

13. Yarom N, Lazarovici TS, Elad S. Oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: incidence, clinical features, prevention, and treatment recommendations. *Clinic Rev Bone Miner Metab.* 2010; 8: 27-31. See comment in PubMed Commons below