

Oral Bifosfonat ve Mandibular Osteonekroz: Olgu Sunumu

Ertan Delilbaşı^{ID}, Kübra Öztürk^{ID}

Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği
Fakültesi, Ağız Diş Çene Cerrahisi,
Ankara, Türkiye

Ertan Delilbaşı, Prof. Dr.
Kübra Öztürk, Dt.

İletişim:

Dt. Kübra Öztürk
Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi,
Ağız Diş Çene Cerrahisi, Ankara, Türkiye
Tel: +90 535 225 63 33
E-Posta: kbroturk89@gmail.com

Gönderilme Tarihi : 14 Şubat 2017
Revizyon Tarihi : 15 Nisan 2017
Kabul Tarihi : 16 Mayıs 2017

ÖZET

Amaç: Osteoporoz (OP), kemik kütlelerinde azalma ve kemik kırılabilirliğinde artış ile seyreden metabolik bir kemik hastalığıdır. Bu makale oral bifosfonat kullanımına bağlı gelişen çene osteonekrozunu ve tedavisini sunmayı amaçlamaktadır.

Olgu: 78 yaşında kadın hasta bifosfonat kullanımı hikayesi mevcut. Sol alt çenede implant kaybı, geçmeyen fistülizasyonla karakterize enfeksiyon ve ağrı şikayetiyle kliniğimize başvurmuştur. Hastadan yapılan cbct (cone beam computed tomography) incelemesi sonucunda sol mandibulada nekrotik kemik ve demarkasyon hattı gözlenmiştir. Hastanın cerrahi işleme hazırlanması sürecinde serum-Ctx (C-terminal telopeptid) değeri ölçümü alınmıştır. İleri tetkik ve değerlendirme sonucu antibiyotik profilaksisi altında sekestrotomi ve PRF uygulaması yapılmıştır.

Sonuç: Çenelerde görülen osteonekroz; oral kavitede kemiğin avasküler nekrozu ile karakterize bir durumdur. Oral bifosfonat kullanımına bağlı osteonekroz vakaları çok nadirdir. Oral bisfosfonata bağlı osteonekroz genellikle intravenöz bifosfonata bağlı osteonekrozdan daha güvenli ve tedaviye daha duyarlıdır. Ayrıca serum CTX ile iyi ilişkilidir ve bu nedenle daha öngörülebilir.

Anahrae sözcükler: Bifosfonat, oral bifosfonat, osteonekroz, dental implant

ORAL BIPHOSPHONATE AND MANDIBULAR OSTEONECROSIS: A CASE REPORT

ABSTRACT

Aim: Osteoporosis (OP) is a metabolic bone disease with decreased bone mass and increased bone fragility. This article aims to present the treatment of osteonecrosis of the jaw due to the use of oral bisphosphonate.

Case: A 78-year-old female patient has a history of bisphosphonate use. She applied to our clinic with loss of implant, infection with fistulization and pain in left lower jaw. A necrotic bone and demarcation line was observed in the left mandible as a result of the patient's CBCT examination. Serum Ctx values were measured during the preparation of the surgical procedure. As a result of further examination and evaluation, sequestrectomy and PRF were performed under antibiotic prophylaxis.

Result: Osteonecrosis seen in jaws. The oral cavity was a condition characterized by avascular necrosis of the bone. Osteonecrosis cases due to oral bisphosphonate use are very rare. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis is generally safer and more sensitive to treatment than intravenous bisphosphonated osteonecrosis. In addition, serum CTX is well correlated with oral bisphosphonates and treatment may be predicted for this reason.

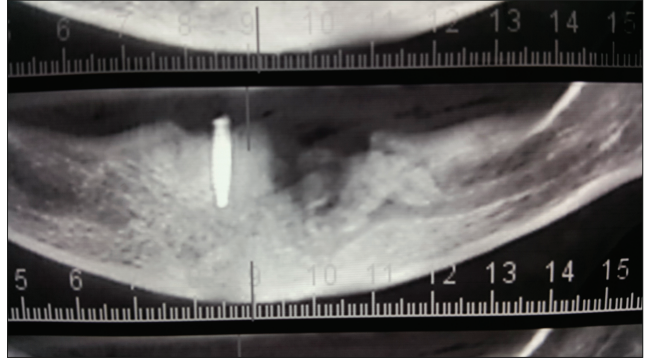
Key words: Bisphosphonate, oral bisphosphonate, osteonecrosis, dental implant

Osteoporoz (OP), artmış kemik kırılabilirliğine neden olan düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunun mikro mimari yapısının bozulması ile karakterize, kemiğin yapısal yetmezliğidir. Osteoklastlar tarafından gerçekleştirilen kemik yıkımı ile osteoblastlar tarafından gerçekleştirilen kemik oluşumunun dengesizliğine dayanan bir hastalıktır (1, 2). Osteoporoz tedavisinde günümüze kadar birçok ilaç kullanılmakla birlikte bifosfonatlar, göreceli düşük yan etki profili ve kemik rezorpsiyonunun inhibisyonu etkisi ile osteoporoz tedavisi ve önlenmesinde yaygın olarak kullanılan ilaçlardır (2-4). Bifosfonatlar, günümüzde osteoporoz, Paget hastalığı, multiple myeloma, fibröz displazi, maligniteye bağlı hiperkalsemi, kemik metastazları ve bazı metabolik kemik hastalıklarında kullanılmaktadır. Bu ilaçlar; nitrojen içeren (alendronat, risedronat, pamidronat, ibandronat, zoledronik asit) ve nitrojen içermeyenler (etidronat, klodronat) olarak iki gruba ayrılır. Bifosfonata bağlı çene kemiklerinde gelişen osteonekroz, ilk olarak 2003 yılında Marx ve ark. tarafından tanımlanmıştır (5-7).

Bu makalede oral bifosfonat kullanımına bağlı implant kaybıyla sonuçlanan osteonekroz vakasının klinik seyri ve tedavisi anlatılacaktır.

Olgu sunumu

Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş Çene Cerrahisi Anabilim Dalı kliniği'ne 78 yaşındaki kadın hasta sol alt çenede diş merkezde deimplantasyon yapılan implant bölgesindeki geçmeyen enfeksiyon ve ağrı şikayetiyle başvurmuştur. Hastadan alınan anamnezde, hastaya 2005 yılında DXA (dual enerji x - ray absorpsiyometri; kemik dansitometrisi) sonuçları (Total: 29.77 cm²; BMC:17.77 g; BMD:0.597 g/cm²; T-score:-2.8 ;Z-score:1.5) neticesinde osteopeni teşhisiyle alendronat 70 mg(haftada 1) ve kalsiyum 600 mg+ d vitamini 400 İ.Ü.(1x1) ilaç tedavisine başlanmıştır. Yıllık alınan takiplerinde aynı ilaç düzenine devam edilmiştir. 2013 yılında yapılan taramalarda DXA sonuçlarına göre (Total: 33.41 cm²; BMC:20.18 g; BMD:0,604 g/cm²; T-score:-2.8 ;Z-score:-1) kalsiyum karbonat+ kolekalsiferol tb(1x1) ve ibandronik asit (1x1, ayda 1) ilaç düzenine gidilmiştir. Hastanın dosya arşivinde serum kalsiyum ve 25-OH vitamin D3 sonuçları bulunmamaktadır. Hasta aynı ilaç düzenine 2016 eylül ayına kadar devam etmiştir. Dental problemler neticesinde aynı tarihten itibaren doktor kontrolünde ilaç tedavisi sonlandırılmış. Hasta, anamnezinde 2013 yılında alt üst total hareketli protezin kullanımındaki rahatsızlık nedeniyle özel bir diş kliniğine başvurduğunu belirtmiştir. Hastaya üst çeneye 4 implant alt çeneye 2 implant yapılarak overdenture protez yapılması

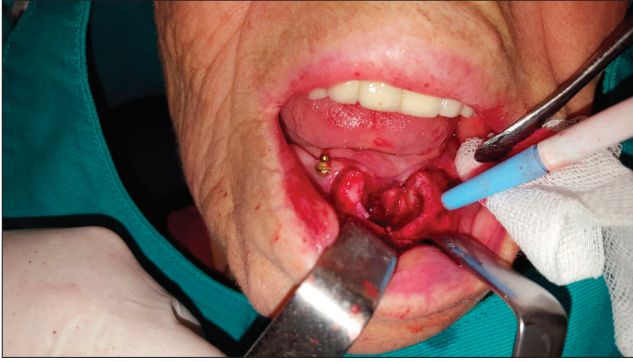


Şekil 1. Nekrotik kemik radyografi görüntüsü



Şekil 2. Nekrotik kemiğin tomografideki 3 boyutlu görüntüsü

planlanmış. Gerekli konsültasyonlardan sonra genel sistematik sağlığı açısından bir sakınca bulunmadığı onaylandıktan sonra dental cerrahi işlem gerçekleştirilmiştir. Hasta o tarihten itibaren herhangi bir şikayeti olmadan protezlerini kullanmaya devam etmiştir. Hasta Eylül 2016 tarihinde sol alt çene implant bölgesindeki ağrı nedeniyle implantların yapıldığı kliniğe başvurmuş ve implantın mobilitesi nedeniyle deimplantasyon tedavisine karar verilmiştir. Hastanın tıp hekimi kontrolünde kullandığı oral bifosfonat kesilerek ilaç tatiline karar verilmiş ve antibiyotik tedavisine başlanmıştır. Tıp hekiminin onayıyla deimplantasyon operasyonu gerçekleştirilmiştir. Ancak bölgedeki fistül ve pü drenajı kontrol altına alınamayınca Aralık 2016 tarihinde diş merkezden ileri tetkik ve değerlendirilme için kliniğimize yönlendirilmiştir. Yapılan klinik muayenesinde bölgede enfekte dişeti ve fistülden drenaj görüldü. Panoramik incelemede deimplantasyon yapılan bölgede destrüktif kemik ve sınırları belirsiz radyolusent alanlar (Şekil 1) nedeniyle hastadan cbct (cone beam computed tomography) incelemesi istendi (Şekil 2). Alınan dental tomografide implant çevresindeki kemikte radyolusensiyon ve bu radyolusensiyonun çevresinde demarkasyon hattı izlendi. Hastadan preoperatif olarak serum-Ctx (C-terminal telopeptid) ölçümü istendi ve Beta-Ctx sonucu 116 pg/mL (referans aralık; postmenapozal 104-1008 pg/mL) gelmiştir. Serum-Ctx



Şekil 3. İntraoperatif sekestrotomi sonrası

değeri referans aralık sınırlarında olduğu ve hastanın ilaç tatili süreci içerisinde olduğu göz önünde bulundurularak bölgenin açılarak demarkasyon hattına kadar nekrotik kemiğin eksize edilmesi ve sağlıklı kemiğe ulaşılan kadar geniş sınırlı sekestretomi planlandı (Şekil 3). Preoperatif 10 gün peroral 500 mg, amoksisilin (Largopen, Bilim İlaç A.Ş., Tekirdağ, Türkiye), 3x1, antibiyotik tedavisine başlandı. Sekestretomi sonrası bölgeye hastanın kanından elde edilen PRF (Plateletten zengin fibrin) yerleştirilerek primer olarak kapatıldı. Postoperatif antibiyotik tedavisine devam edildi ve Klorheksidin glukonat %0.12 ve Benzidamin HCl %0.15 içeren ağız gargarası reçete edildi. İşlemden 10 gün sonra suturlar alındı. Hasta şikayetlerinin azaldığı ve epitalizasyonun tamamlandığı gözlemlendi. 2. ay kontrolünde klinik herhangi bir patoloji görülmedi. Radyolojik kontrolünde sağlıklı kemik sınırları görüldü. Patoloji sonucu nekrotik kemik olarak rapor edildi. Hastanın takibi kliniğimizde devam etmektedir.

Tartışma

Bifosfonatlar, doğrudan kemik yıkımından sorumlu osteoklastik aktiviteyi inhibe ederek etkisini gösteren ilaç grubudur. Bifosfonatlar, kansere bağlı hiperkalsemi, multiple myelom ve solid tümörlerin tedavisinde kullanılmaktadır. Ayrıca Paget, osteoporöz gibi metabolik kemik hastalıklarında, juvenil osteoporöz, osteogenezis imperfekta ve polyostatik fibröz displazi gibi çocuklarda görülen iskeletsel hastalıklarda da bifosfonatlar tedavi amaçlı kullanılmaktadır (8).

Bifosfonatların etki mekanizması: 1) Kemik üzerine, 2) Osteoklastlar üzerine, 3) Antianjiyogenik etkiler şeklindedir. Bifosfonatlar, antianjiyogenik özellikleri ile yeni damar oluşumunu inhibe etmektedirler. Bu sistemik etki, hem tümör damarlaşmasına karşıdır hem de yara iyileşmesini ve doku tamirini geciktirici bir etkidir (6, 8). 2003 yılında bifosfonatların maksillofasial kemiğin nekrozunu

indükleyebildiği ve bifosfonat ile çene osteonekrozu (BRONJ) gelişebildiği literatürlerde rapor edilmektedir (7,9). Çenelerde görülen osteonekroz; oral kavitede kemiğin avasküler nekrozu ile karakterize bir durumdur. Çenelerde görülen osteonekrozun ayırıcı tanısı, periodontal hastalık, gingivitis, mukozit, infeksiyöz osteomyelit, sinüzit, çürük kaynaklı periapikal patolojiler, kemik tümörleri ve metastazları ile koyulabilir. Meydana gelen çene osteonekrozu, çene kemiklerinin çiğneme kuvvetleriyle sürekli bir travmaya maruz kalması, bu kemiklerin oral kavite içinde yer alması ve oral kavitenin aseptik bir ortam olmasına bağlanmıştır. Bifosfonata bağlı çene kemiklerinde gelişen osteonekrozun karakteristik klinik bulgularının olmaması, özellikle klinik olarak ekspozite nekrotik kemiğin olmaması; teşhisin gecikmesi, hastalık süresinin uzaması, tedavini protokolünün güçleşmesi ve tedavinin başarısızlığına neden olabilmektedir (6, 8). Bifosfonata bağlı çenelerde görülen osteonekroz vakalarında bifosfonat tedavisinin kesilmesi konusunda kesin bir görüş mevcut değildir. Bazı yazarlar, hastalığı stabil olan vakalarda, osteonekroz gerileyinceye kadar bifosfonata ara verilmesi gerektiğini savunurken; bazı yazarlar ise bifosfonatların kemikte uzun süre kaldığı gerekçesiyle, ilacın kesilmesinin osteonekrozun tedavisi için yarar sağlamayacağı görüşünü kabul etmektedirler (6, 10, 11). Bireyin sistemik rahatsızlığı stabil durumda ise, hastanın doktoru ile konsültasyon yapılarak ilacın kesilmesi düşünülebilir. Serum-ctx değerinin ≥ 150 pg/mL olması literatürde eşik değer olarak kabul edilir ve bu değer üzerindeki hastalara acil cerrahi işlemler uygun şartlar altında uygulanabilir. Bu ilaçlar haricinde sistemik kortikosteroid kullanımı önemli bir yer tutar. Uzun süreli kullanılan kortikosteroidler kemikte, özellikle femur başında, radius, ulna ve vertebralarda aseptik nekrozlara yol açabilirler. Ancak bifosfonatlarla kombine kullanılan kortikosteroidlerin osteonekroz riskini arttırdığını belirten çalışmalar mevcuttur. Kortikosteroid tedavisi serum osteokalsin seviyelerini anlamlı derecede düşürür, ancak diğer göstergeleri etkilemez (1, 5).

Bifosfonat ile ilişkili çenelerde görülen osteonekroz, maksillofasial bölgede maruz kalmış kemik alanı olarak tanımlanmaktadır ve Amerikan Ağız ve Çene Hastalıkları Cerrahları Derneği (AAOMS) tarafından 2014 yılında anti-anjiyogenik (bifosfonat, denosumab vb) ilaçla tedavi altında olan hastalarda, kraniyofasiyal bölgeye radyasyon tedavisi görmemiş hastalarda, maksillofasial bölgede 8 haftadan fazla süren intraoral veya ekstraoral fistül yoluyla karakterize, teşhisden 8 hafta sonra antiseptik ajanlarla iyileşmeyen enfeksiyon olarak güncellenmiştir. Ayrıca bu teşhis için çenelerde radyasyon terapisi öyküsü veya çenelere belirgin metastatik hastalık geçmişi olmaması gerekmektedir (12). AAOMS

tarafından belirlenen özel komite yapılan değerlendirmeler neticesinde BRONJ(Bifosfonat kullanımına bağlı çenelerin osteonekrozu) teriminin genişletilerek antirezorptif amaçla kullanılan denosumab türevi ilaçlardan gelişen nekrozlarında dahil edilmesini ve konunun MRONJ(Medikal ilaçlarla ilişkili çenelerin osteonekrozu) olarak incelenmesini önermişlerdir ve kabul edilmiştir (13).

Oral bifosfonat kullanımına bağlı osteonekroz vakaları çok nadirdir ve komplikasyonların tanınması, daha uzun süre

bu ilaçları kullanan hastaya bağlı olarak konunun daha fazla rapor edilmesi beklense de nadir bir komplikasyon olmaya devam edecektir. Oral bifosfonat kullanımında dental implant işlemleri emniyetli görülmektedir. Bununla birlikte ilaca maruz kalma 3 yılı aştıktan sonra, implantlarda başarısızlık ve osteonekroz riski artacağından hastalara bilgilendirilmiş onamlar sağlanmalıdır. Oral bifosfonata bağlı osteonekroz genellikle intravenöz bifosfonata bağlı osteonekroza daha güvenli ve tedaviye daha duyarlıdır. Ayrıca serum-Ctx ile iyi ilişkilidir ve bu nedenle daha öngörülebilirdir (10).

Kaynaklar

1. Tekin Y, Bozdemir A.E, Barutçuoğlu B, Osteoporoz Tanısında Kullanılan Biyokimyasal Göstergeler. Türk Klinik Biyokimya Derg 2005;3:73-83.
2. Çevikol A, Umay E, Karaahmet Ö.Z, Avluk Ö.Ç, Çakır, A., Osteoporozlu Hastalarda Bifosfonatların Devamlı veya Aralıklı Kullanımının Kırık, Kemik Yoğunluğu ve Biyokimyasal Parametrelere Etkisi. Türkiye Osteoporoz Dünyasından 2010;16:1-8.
3. Jeffcoat, M.K., Safety Of Oral Bisphosphonates: Controlled Studies On Alveolar Bone. International Journal Of Oral And Maxillofacial Implants, 2006. 21:349-53.
4. Prieto-Alhambra, D., et al., Predictors of Fracture While on Treatment With Oral Bisphosphonates: A Population-Based Cohort Study. Journal of Bone and Mineral Research, 2014;29:268-74. [CrossRef]
5. Tayşi M, Şencan S, and Yıldırım S, Osteonecrosis Due to Use of Bisphosphonates and Other Systemic Drugs. Journal of Istanbul University Faculty of Dentistry 2013;47:60-5.
6. Aksoy M.Ç., İahin M.Ç., Koçer Ö.K., Timuçin G.B, Bifosfonata Bağlı Çene Kemiklerinde Gelişen Osteonekroz: Atipik Klinik Görüntü. SDU Journal Of Health Science Institute/SDÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 2015;6:34-8.
7. Hutcheson A., et al., A C-Terminal Crosslinking Telopeptide Test-Based Protocol for Patients on Oral Bisphosphonates Requiring Extraction: A Prospective Single-Center Controlled Study. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 2014;72:1456-62. [CrossRef]
8. Onur Ö.D, Kurtuluş B, Çevik P, Bifosfonat Kullanan Hastalarda Oral Cerrahi Uygulamalarda Karşılaşılabilecek Sorunlar Ve Tedavisi Oral Complications And Treatments In Patients Receiving Bisphosphonates. Journal of Istanbul University Faculty of Dentistry 2009;43: 113-22.
9. Kharazmi M, Persson U, Warfvinge G, Pharmacovigilance Of Oral Bisphosphonates: Adverse Effects Manifesting In The Soft Tissue Of The Oral Cavity. Journal Of Oral And Maxillofacial Surgery, 2012;70:2793-7. [CrossRef]
10. Marx R.E, Cillo J.E, Ulloa J.J, Oral Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis: Risk Factors, Prediction Of Risk Using Serum CTX Testing, Prevention, And Treatment. Journal Of Oral And Maxillofacial Surgery, 2007;65: 2397-410. [CrossRef]
11. Melo M.D, Obeid G, Osteonecrosis Of The Jaws In Patients With A History Of Receiving Bisphosphonate Therapy: Strategies For Prevention And Early Recognition. The Journal Of The American Dental Association, 2005;136:1675-81.
12. Khan A.A, et al., Diagnosis And Management Of Osteonecrosis Of The Jaw: A Systematic Review And International Consensus. Journal of Bone and Mineral Research 2015;30:3-23. [CrossRef]
13. Ruggiero S.L, et al., American Association Of Oral And Maxillofacial Surgeons Position Paper On Medication-Related Osteonecrosis Of The Jaw—2014 Update. Journal Of Oral And Maxillofacial Surgery, 2014;72:1938-56. [CrossRef]