

## Bifosfonat Kullanımına Bağlı Maksillada Osteonekroz: Olgu Sunumu

Erol KELEŞ<sup>1</sup>, Mehmet Erkan KAPLAMA<sup>a1</sup>, Bengü ÇOBANOĞLU<sup>2</sup>, İrfan ORHAN<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

<sup>2</sup>Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

<sup>3</sup>Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

### ÖZET

Bifosfonatlar meme, prostat ve akciğer kanserlerine bağlı gelişen hiperkalseminin ve multipl myelomaya bağlı metastatik osteolitik lezyonların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bifosfonatların en önemli yan etkilerinden biri mandibula ve maksillada yaptığı osteonekrozdur. Bu makalede, yaklaşık 6 ay önce sol üst 2. molar diş çektirme öyküsü olan, muayenesinde oroantral fistül tespit edilen ve kemik metastazı yapmış prostat kanseri nedeniyle bifosfonat kullanan 64 yaşında erkek hasta sunuldu.

**Anahtar Sözcükler:** Bifosfonat, Osteonekroz, Prostat kanseri.

### ABSTRACT

#### Maxillary Osteonecrosis Related to Bisphosphonate Use: A Case Report

Bisphosphonates are widely used in the treatment of hypercalcemia associated with breast, prostate or lung cancer and the metastatic osteolytic lesions of multiple myeloma. One of the most significant side effects of bisphosphonates is the occurrence of osteonecrosis of the maxilla and the mandible. In this case report, we presented a 64 year-old male patient who was receiving bisphosphonates for bone metastasis of prostate cancer with a history of approximately six months ago left upper second molar extraction and a physical examination finding of oroantral fistula.

**Key Words:** Bisphosphonates, Osteonecrosis, Prostate cancer.

**B**ifosfonat bileşikleri, malign tümörlere bağlı gelişen hiperkalsemi, patolojik kırıklar ve omurilik sıkışması gibi hayati tehlike yaratan komplikasyonları azaltmak amacıyla kemik metastazlı kanser hastalarında kullanılmaktadır (1). Amerikan Klinik Onkoloji Derneği intravenöz bisfosfonat tedavisinin meme, prostat ve akciğer kanserlerine bağlı gelişen hiperkalseminin ve multipl myelomaya bağlı metastatik osteolitik lezyonların tedavisinde yararlı olduğunu doğrulamaktadır (2). Bu ilaç moleküllerinden en zayıf olanı etidronat, orta güçte olanı alendronat, en güçlü olanı ise zoledronattır. Bisfosfonatların başlıca yan etkileri mandibula ve maksillada osteonekroz, mide rahatsızlıkları, özofagus enflamasyonu ve erozyonu, ateş ve grip belirtileri, elektrolit bozukluğu, kas ve kemik ağrılarıdır (3).

Osteonekroz, mandibula ve maksillada kanlanmasının bozulması sonucunda gelişen, nadir bir durumdur. Bifosfonat tedavisi uygulanan bireylerde osteonekroz görülme sıklığının %1-21 arasında değiştiği bildirilmiştir (4). Osteonekrozun özellikle mandibula ve maksillada görülmesinin nedeninin, bu kemiklerin

diğer kemiklerden farklı olarak maruz kaldığı travma sonucunda, üzerlerindeki ince periost ve mukozal bütünlüğün kolaylıkla bozularak mikroorganizmaların bölgeye yerleşmesine imkan sağlamasına bağlı olduğu düşünülmektedir (5, 6).

Bu hastalarda en sık görülen klinik belirti ve semptomlar; diş ağrısı, protez vuruğuna benzeyen orofasiyal ağrı, trismus, yumuşak dokuda şişlik ve enfeksiyon, dişlerde sallanma ve fistülizasyondur (6).

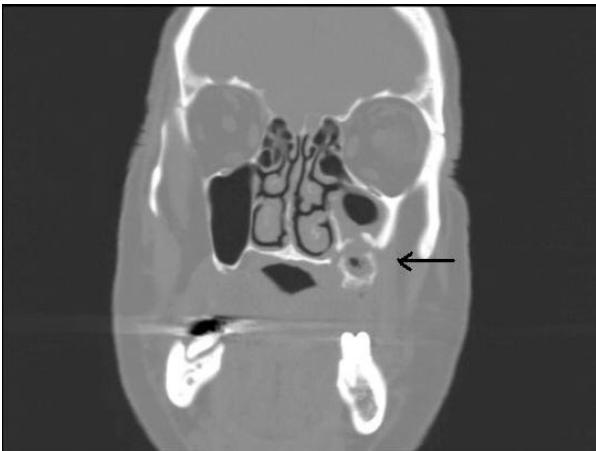
Medikal onkolog ve diş hekimlerinin sık karşılaştığı bu yan etki kulak burun boğaz hekimleri tarafından daha az bilinmektedir. Onkoloji ve oral maksillofasial cerrahi literatüründe bifosfonat kullanımına bağlı mandibula ve maksillada osteonekroz gelişimi ile ilgili birçok yayın bulunmasına rağmen bu konu ile ilgili olarak kulak burun boğaz literatüründeki yayınların sayısı sınırlıdır. Bizim bu olgu sunumu ile hedefimiz kulak burun boğaz hekimlerinin oroantral fistül veya mandibula ve maksillada nekroz tanısı olan hastalarda dikkatleri bifosfonat kullanımının sorgulanması üzerine çekmektir.

<sup>a</sup> Yazışma Adresi: Dr. Mehmet Erkan Kaplama, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye  
e-mail: drmehmeterkan@yahoo.com

Tel: 0 424 233 35 55

## OLGU SUNUMU

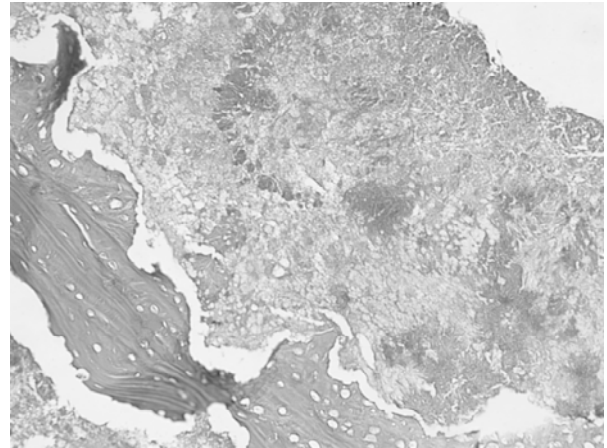
Altmışdört yaşında erkek hasta ağız kokusu ve akıntı şikayetleriyle 2009 yılı eylül ayında kliniğimize müracaat etti. Hastanın anamnezinde 6 ay önce diş çekirme öyküsü mevcuttu. Hastanın muayanesinde sol üst 2. molar dişin çekildiği ve oroantral fistül olduğu görüldü. Hastaya genel anestezi altında oroantral fistül onarımı yapıldı. Vomerden alınan parça fistülü kapatacak şekilde yerleştirilerek yanaktan hazırlanan fleple fistül kapatıldı. Takiplerinde bir sorunu olmayan hasta operasyon sonrası 1. ayda aynı şikayetlerle kliniğimize tekrar başvurdu. Muayanesinde yerleştirilen greftin nekroze olduğu ve atılmak üzere olduğu görüldü. Kemik greft çıkarılarak hastaya antibiyoterapi başlandı. Takiplerinde oroantral fistül şikayetlerinde gerileme olmayan hasta tekrar kliniğimize yatırıldı. Hastadan alınan ayrıntılı anamnezde 2006 yılında prostat kanseri tanısı aldığı ve zoledronat (Zometa®, Novartis ) tedavisi başlandığı öğrenildi. Hastaya üroloji konsültasyonu yapıldı ve zoledronat tedavisi sonlandırıldı. Hastaya paratroid hormonu başlandı. Hastanın muayanesinde solda üst 2 molar dişe uyan bölgede sarımsı nekroze kemik alanları izlendi (Şekil 1). Çekilen paranazal tomografide maksillada nekroze kemik alanları görüldü (Şekil 2). Hastaya zoledronat tedavisinin kesilmesinden iki ay sonra genel anestezi altında debridman yapıldı ve yeniden vomerden alınan parça ile defekt onarıldı ve damaktan çevrilen fleple fistül kapatıldı. Patolojiye gönderilen kemik parçaları rutin işlemlerden geçirildikten sonra hematoksilen-eozin ile boyanarak ışık mikroskopi altında incelendi. Parçalar halinde kemik trabekülleri ve bunların arasında tümüyle nekroz alanları görüldü (Şekil 3). Operasyon sonrası hastaya intravenöz olarak cefazolin sodium başlandı. Onbeş günlük intavenöz tedavi sonrası hastaya oral antibiyotik verilerek taburcu edildi. Hastanın antibiyoterapisi bir aya tamamlandı. Hastanın 6 aylık takiplerinde şikayetleri yinelemedi.



**Şekil 1.** Solda üst 2. molar dişe uyan bölgede sarımsı nekroze kemik alanları.



**Şekil 2.** Paranazal tomografi koronal kesitte ok işaretliyle oroantral fistül ve nekroze alan gösterilmektedir.



**Şekil 3.** Kemik trabekülleri arasında nekrotik alanlar HE X200

## TARTIŞMA

Bifosfonat kullanımına bağlı mandibula ve maksillada oluşan osteonekrozlar ilk olarak 2003 yılında Marx ve ark. (7) tarafından yayınlanmıştır. Bifosfonatların neden özellikle mandibula ve maksillada osteonekroz oluşturduğu tam olarak açıklanamamıştır. Bifosfonatlar yenilenme oranı fazla olan kemiklerde ve komşu yumuşak dokularda yüksek oranda birikirler. Buna bağlı olarak mukoza bütünlüğünün bozulması halinde yara iyileşmesinin gerçekleşmediği ve açıkta kalan mandibula ve maksillada sekonder enfeksiyonların olduğu, ilerleyen dönemde de osteonekroza dönüştüğü düşünülmektedir (8,9). Bifosfonatlar teropatik dozlarda kullanıldıklarında osteoklastların rezorptif aktivitesini inhibe ederken, osteoblastları ise stimüle ederler. Bifosfonatların yüksek dozda kullanılması ise hem osteoblastlar hem de osteoklastlarda hücre içi kalsiyum birikmesine neden olarak sitotoksik etki oluşturur. Buna bağlı olarak kemik yenilenme mekanizması bozulur ve gereken remodelasyon gerçekleşemez (10). Kemikte yenilenmenin azalması avasküler nekroz riskini artırır. Kemikte osteoklastik aktivite başladığı

zaman, oluşan yeni kemik matriksinin matürasyonu için sitokinler ve büyüme faktörleri salgılanır. Kemikte rezorbsiyonun azalmasıyla birlikte apozisyonda azalmaya başlar; kemik tamir metabolizması, büyüme-gelişme kapasitesi ve kalitesi bozulur. Travma, periodontal hastalık, periradiküler lezyon ya da dental işleme bağlı gelişen nekrozlarda osteoklastlar, nekrotik kemiği ortadan kaldırmak için gerekli aktivasyonu gösteremezler. Nekrotik doku hacmi yeterli seviyeye ulaştığı zaman ise lokal değişiklikler başlar (11). Bizim vakamızda da sol üst ikinci molar diş çektirme hikayesi mevcut idi.

Oral kavitenin geniş bir mikrofloraya sahip olması, oral kavitenin aseptik bir ortam olmaması ve travmaya yatkınlık mandibula ve maksillada osteonekroz oluşması riskini artırır. Mandibula ve maksillada dişler aracılığı ile sürekli dış çevreyle ilişkidir. Vaskularizasyon özellikleri nedeniyle %60 mandibula, %30 maksillada osteonekroz görülürken, %10 her iki kemikte birlikte görülmektedir (12). American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) tarafından belirlenen kemik metabolizması ile ilişkili serum parametreleri; kalsitonin13,16, troid stimulator hormon, T4, T3, N-Telopeptit, C-Telopeptit, 25 Hidroksi vitamin D, kemiğe özgü alkalin fosfotaz, osteokalsin, paratroid hormon 13,17 ve TLX telopeptitdir. Bifosfonat kullanan hastalarda kemikte remodelasyon ve rezorptif aktiviteyle ilgili bu değerlerin önemli ölçüde azaldığı belirtilmiştir (7).

Hastada bifosfonat tedavisine karar verildiyse özellikle invaziv işlemler başta olmak üzere tüm dental tedaviler bitirildikten sonra ilaç tedavisine başlanmalıdır. Daha sonradan risk oluşturabilecek durumlar söz konusuysa radikal tedaviler düşünülmelidir. Hasta osteonekroz riski konusunda bilgilendirilerek ağız hijyeninin önemi vurgulanmalıdır. Bifosfonat tedavisine başlandıktan sonra düzenli dental takip yapılmalıdır. Bifosfonat kullanan hastalarda tüm rutin restoratif işlemler rahatlıkla uygulanabilir. İnvaziv dental işlemler özellikle yüksek doz veya intravenöz bifosfonat kullanan hastalarda mümkün olduğunca önlenmelidir. Bu hastaların protez uyumu maksimum olmalıdır (13).

Marx ve ark. (7) bifosfonat kullanan hastarda invaziv dental işlem endikasyonu konulduysa hastanın 2 ay süreyle ilaç tedavisine ara verilmesi gerektiğini savunmaktadır. Ayrıca düzenli bifosfonat tedavisi gören hastalarda, kemiğin normale dönüp nekroz riskinin ortadan tamamen kalkabilmesi için en az 6-9 ay terapi-

ye ara verilmesi önerilmiştir (5). Bifosfonat kemikte çok uzun yıllar devamlılık gösterebilen bir ilaç olmasına karşın ilaca ara verilmesi antianjiyogenik etkinin ortadan kalkmasına neden olmaktadır. Uluslararası Myeloma Kuruluşu (International Myeloma Foundation) bifosfonat tedavisi gören hastalarda oral cerrahi işlem gerekmesi durumunda da 2-4 ay ilacın kesilmesinin osteonekroz riskini belirgin ölçüde azalttığını savunmaktadır (14).

İlaça bağlı olarak gelişen bu özgün kemik nekrozu için henüz kesin bir tedavi bulunmamaktadır. Osteonekroz teşhisi konulan vakalarda öncelikle medikal tedaviye başlanılmalıdır. Osteonekroz gelişmiş olan kemik bölgesi, cerrahi teknikler kullanılarak mukoza ile primer kapatılabilir. Eğer lezyonda ağrı, belirgin bir sekonder enfeksiyon varsa lokalize cerrahi debridman da yapılabilir (11).

Bizim vakamız kliniğimize ağız kokusu ve akıntı şikayeti ile gelmişti. Hastaya oroantral fistül onarımı yapıldı. Ancak onarımdan 1 ay sonra yerleştirilen kemik greftin nekroza gitmesi ve maksillada nekroz saptanması üzerine, bir sorun olduğu düşünüldü. Anamnez derinleştirildiğinde hastanın 2006 yılında prostat kanseri tanısı aldığı ve zoledronat (Zometa®, Novartis) tedavisi başlandığı öğrenildi. Bunun üzerine hastaya üroloji konsültasyonu yapıldı ve zoledronat tedavisi sonlandırıldı. Zoledronat tedavisinin kesilmesinden iki ay sonra genel anestezi altında debridman yapıldı. Vomerden alınan parça ile defekt onarıldı ve damaktan çevrilen fleple fistül kapatıldı. Bu bizim için kayda değer bir tecrübeydi. Belki de bu durum bir hata olarak değerlendirilebilir. Ancak bu hatamızı ve/veya tecrübemizi paylaşmak istedik.

Osteonekrozun tedavisinde kemikteki yenilenmenin artırılması için paratroid hormon (PTH) kullanılması tavsiye edilmektedir. Bifosfonat tedavisine ara vererek 6 ay boyunca PTH kullanılması, kemikteki yenilenme oranını gösteren osteokalsin değerinin %74 artmasını sağlar (15). Bizde vakamızda zoledronat tedavisini kestikten sonra PTH başladık.

Sonuç olarak bu makalede biz, kulak burun boğaz hekimlerinin herhangi bir hastalık nedeniyle bifosfonat grubu ilaçlardan birini kullanan veya daha önceden kullanmış olan hastalarda mandibula ve maksillada osteonekroz gelişebileceği hakkında bilgi sahibi olmaları gerektiğini vurgulamak istedik.

## KAYNAKLAR

1. Van Poznak C, Estilo C. Osteonecrosis of the jaw in cancer patients receiving IV bisphosphonates. *Oncology* 2006; 20: 1053-1062.
2. Alıcı S, Çekici S. Malign hastalıklarda bisfosfonatların rolü. *Van Tıp Dergisi* 2002; 9: 66-72.
3. Duman AE, Güven GS, Gürlek A. Erkek osteoporozu. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2005; 36: 175-183.
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. Akarslan Z, Kahraman S. Kemik metastazı yapmış prostat kanser tedavisinde kullanılan bifosfonata bağlı olarak çene kemiklerinde gelişen osteonekroz : vaka raporu ve literatür derlemesi. *Atatürk Üniv Diş Hek Fak Derg* 2008; 3: 105-110.
7. Marx RE, Cillo JE, Ulloa JJ. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65: 2397-410.
8. Reid IR, Bolland MJ, Grey AB. Is bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw caused by soft tissue toxicity? *Bone* 2007; 41: 318-20.
9. Landesberg R, Cozin M, Cremers S et al. Inhibition of Oral Mucosal Cell Wound Healing by Bisphosphonates. *J Oral Maxillofac Surg* 2008; 66: 839-47.
10. Naidu A, Dechow PC, Spears R et al. The effects of bisphosphonates on osteoblasts in vitro. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008; 106: 5-13.
11. Montebugnoli L, Felicetti L, Gissi BD et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis can be controlled by nonsurgical management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007; 104: 473-477.
12. Lehrer S, Montazem A, Ramanathan L et al. Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaws, Bone markers, and a Hypothesized Candidate Gene. *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 67: 159-161.
13. Leite AF, Figueiredo PT, Melo NS et al. Bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaws. Report of a case and literature review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; 102: 14-21.
14. Gutta R, Louis PJ. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws: Science and rationale. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007; 104: 186-193.
15. Song K, Min Y, Lee J et al. A Probable Case of Oral Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw and recovery with Parathyroid Hormone Treatment. *Current Therapeutic Research* 2008; 69: 356-362.

*Gönderilme Tarihi: 27.04.2011*