

Dental implant uygulaması sonrası görülen denosumabla ilişkili çene kemiği osteonekrozunun tedavisi

Treatment of denosumab-related osteonecrosis of the jaw after dental implant treatment

Onur Şahin¹

ÖZET

Denosumab insan monoklonal antikorlarından biridir ve osteoporoz, kemik metastazı gibi hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Osteoklast aktivitesini inhibe ederek, kemik rezorpsiyonunu azaltıp, kemik densitesini artırarak etkisini gösterir. Denosumabın yan etkilerinden bir tanesi de çene kemiklerinde osteonekroza sebep olmasıdır. İlaçla ilişkili çene kemiği osteonekrozu (MRONJ), diş çekimi, protez travması, periodontal hastalık ve dental implant tedavisi gibi birçok lokal risk faktörüne bağlıdır. Literatürde, MRONJ hastalarında dental implant tedavisi halen tartışma konusudur. Bu vaka raporunun amacı, dental implant tedavisi sonrası gözlenen denosumabla ilişkili çene kemiği osteonekrozunun (DRONJ) ilaç tatili sonrası başarılı cerrahi tedavisini sunmaktır. Cerrahide, ultrasonik kemik cerrahisinin L-PRF ile birlikte uygulanması, ilaç tatili sonrası DRONJ hastalarının tedavisinde, sert ve yumuşak doku iyileşmesinde etkili olabilecek alternatif bir tedavi yöntemidir.

Anahtar kelimeler

Denosumab, Trombositten Zengin Fibrin, Osteonekroz, Dental İmplant, Ultrasonik Kemik Cerrahisi.

ABSTRACT

Denosumab is one of the human monoclonal antibodies and is used in the treatment of osteoporosis and bone metastasis. It acts by inhibiting osteoclast activity, reducing bone resorption, and increasing bone density. A severe side effect of denosumab is the osteonecrosis of the jaw. Medication related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) depends on many local risk factors such as tooth extraction, prosthetic trauma, periodontal disease and the dental implant therapy. Dental implant treatment is still a matter of debate in MRONJ patients in literature. The aim of this case report is to present the successful surgical management of denosumab related osteonecrosis of the jaw (DRONJ) observed after dental implant treatment following the discontinuation of medication. Use of ultrasonic bone surgery in combination with L-PRF is an alternative treatment method that can be effective in exposed bone coverage and hard and soft tissue healing following the discontinuation of medication in DRONJ patients.

Key words

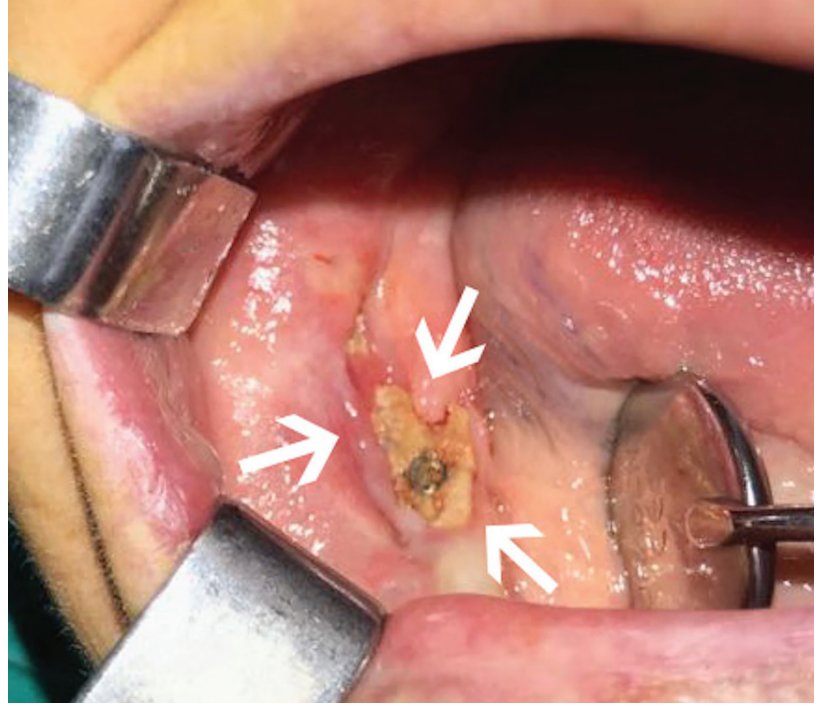
Denosumab, Platelet rich fibrin, Osteonecrosis, Dental implant, Ultrasonic bone surgery.

1- Doç. Dr. Ağız Diş ve Çene Cerrahisi AD., Diş Hekimliği Fakültesi, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi.

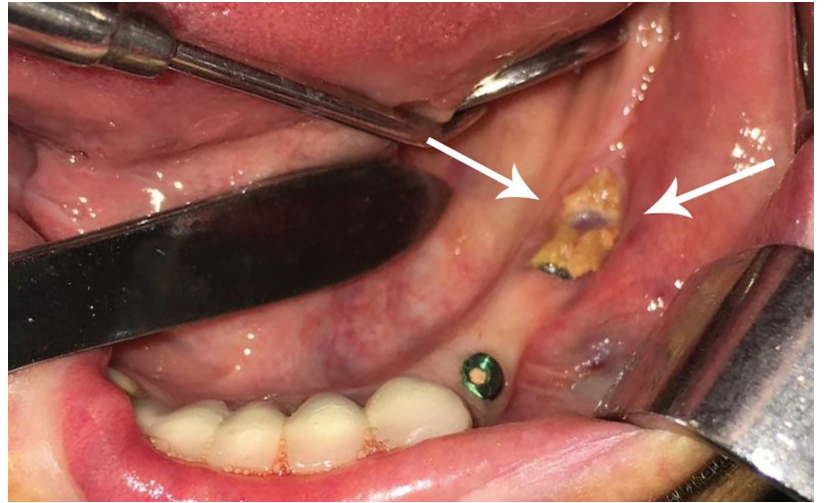
Giriş

Bifosfonatlar (BP), osteoporoz, Paget hastalığı gibi kemik metabolizmasını ilgilendiren hastalıkların tedavisinde ve metastatik kemik tümörlerinin önlenmesinde hastalarının hayat kalitesini arttırmak ve ağrı şikayetlerini azaltmak amacı ile sıklıkla tercih edilen ilaçlardır (1). Çene kemiği osteonekrozu olguları ilk başlarda sadece bifosfonatlara bağlı olarak geliştiği rapor edilmiştir (2). Sonraki yıllarda bifosfonatların yanı sıra, denosumab (3) gibi antirezorptif ve bevacizumab (4) gibi antianjiyogenik ilaçların da çene kemiklerinde osteonekroza neden olabileceğinin ortaya çıkmasıyla, Amerikan Oral ve Maksillofasiyel Cerrahlar Birliği (AAOMS) 2014 yılında yaptığı güncellemeyle "bifosfonata bağlı çene kemiği osteonekrozu (BRONJ)" terminolojisinin "ilaçlara bağlı çene kemiği osteonekrozu (MRONJ)" olarak değiştirilmesini önermiştir (5). İlaçlara bağlı gelişen çene osteonekrozlarının klinik ve radyolojik olarak Paget hastalığı, metastatik tümörler, kronik sklerozan osteomyelit, travmatik lezyonlar, multiple myeloma ve osteoradyonekroz gibi durumlarla ayırıcı tanısı yapılması gerekmektedir (6). Bu amaçla AAOMS tarafından 2022 yılında yayınlanan güncellemede 3 kriter tanımlanmıştır (7). Bu kriterler; "hastanın medikal hikayesinde antirezorptif veya antianjiyogenik ilaç kullanım öyküsü olmalı, klinik olarak 8 haftadan daha uzun süreli ekzpoze kemik alanı olmalı ve radyoterapi veya çene kemiğinde lokalize olan metastaz geçmişi olmamalıdır."

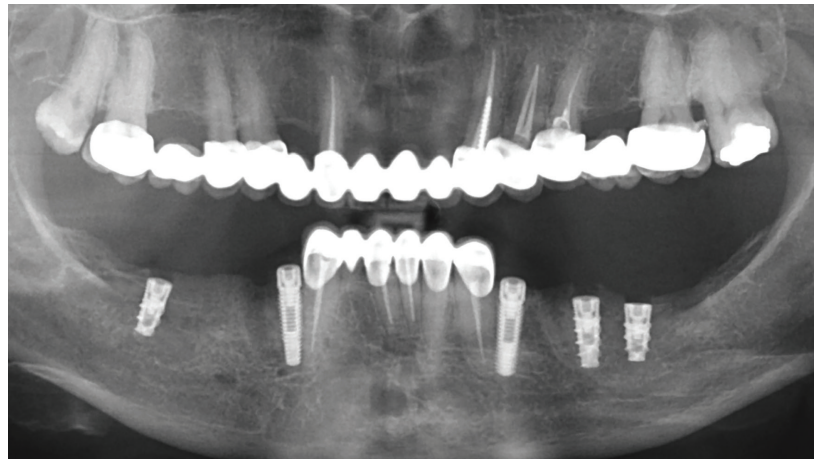
Çene kemiklerinde MRONJ görülmesi yaş, cinsiyet, ilaç tipi, uygulama yolu, ilaç tedavi süresi, sistemik rahatsızlıklar, diş çekimi, protez travması, periodontal rahatsızlıklar ve dental implant uygulaması gibi birçok risk faktörüne bağlıdır (8). Eksik dişlerin rehabilitasyonunda en güvenilir tedavi yöntemlerinden birisi de dental implant tedavisidir. MRONJ hastalarında dental implant tedavisi hala tartışılan bir konudur. Osteoporoz tedavisi için oral yoldan bifosfanat tedavisi alan hastalarda implant uygulaması hakkında literatürde çalışmalar vardır (9, 10). Ancak yüksek doz BP ya da diğer antirezorptif ilaç, örneğin denosumab, tedavisi alan hastalarda implant uygulaması



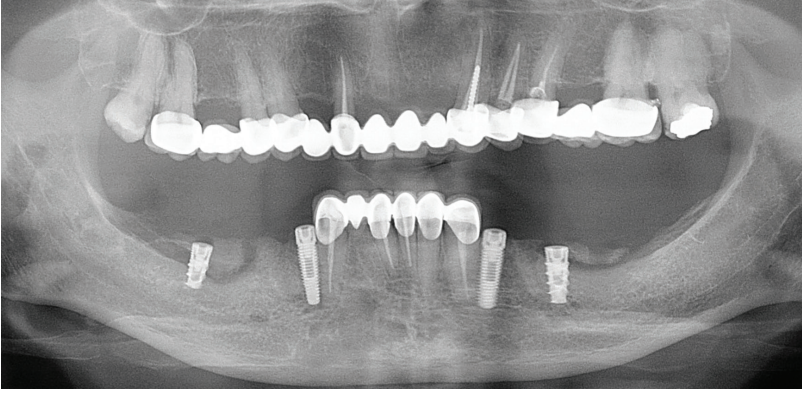
Resim 1: Sağ mandibular bölgede osteonekroza sebep olan implant.



Resim 2: Sol mandibular bölgede osteonekroza sebep olan implant.



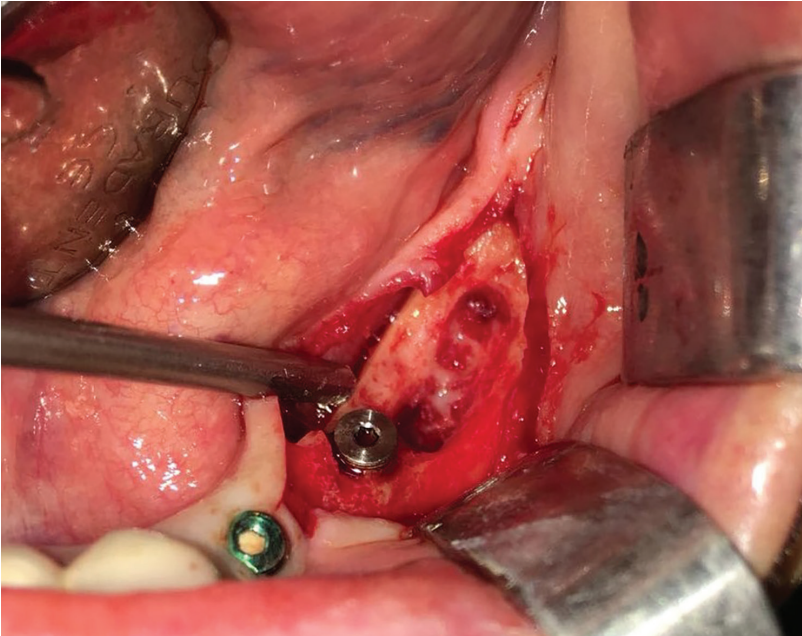
Resim 3: Başlangıç panoramik film görüntüsü.



Resim 4: İlaç tatili sonrası panoramik film görüntüsü.



Resim 5: Sekestrektomi sırasında blok şeklinde alınan implant.



Resim 6: Sol mandibular bölgenin intra-operatif görünümü.

hakkında literatürde nerdeyse hiç bilgi bulunmamaktadır (11).

Bu vaka raporunun amacı, dental implant tedavisi sonrası meydana gelen denosumaba

bağlı çene kemiği osteonekrozunun (DRONJ), antirezorptif ilaç tedavisinin kesilmesini takiben başarılı cerrahi tedavisini sunmaktır.

Vaka

67 yaşında kadın hasta, sağ ve sol alt çenesinde ağrı şikayeti ile bölümümüze başvurmuştur. Hastanın özgeçmişinde 2012 yılında tanısı konulan osteoporoz ve hipertansiyon mevcuttu. Sigara ve alkol kullanım öyküsü yoktu. Hasta bu dönemde osteoporoz tedavisi için 6 ayda bir subkutan olarak 60 mg Denosumab (Prolia) kullanıyordu. Toplamda 16 doz Denosumab alan hastaya bu süre içerisinde bifosfonat tedavisi uygulanmamıştır. Hasta denosumab tedavisi altındayken dişsiz boşlukların rehabilitasyonu amacıyla, hastanın alt çenesine 5 adet dental implant tedavisi uygulanmıştır. Üç ay sonra iyileşme başlığı aşaması için çağrılan hastanın intraoral muayenesinde implantları etrafında nekroz alanları görülmüş ve bölümümüze yönlendirilmiştir. Klinik muayenede implant çevresinde sağ ve sol mandibular bölgede pürülan akıntı ve inflamasyon olmaksızın açıkta kalan kemik alanı gözlenmiştir (Resim 1 ve 2). Klinik semptomlara dayanarak ön tanımız DRONJ oldu. Hastanın özgeçmişinde, hastanın diş implantı rehabilitasyonundan 3 ay önce son dozu aldığı öğrenildi ve hastanın doktoru ile yapılan görüşme sonrasında hastanın 3 ay daha ilaç tatiline karar verildi. İlaç tatili sonrasında sol mandibular molar bölgede yapılan implantın cerrahi müdahale yapılmaksızın kendiliğinden fail olduğu görülmüştür (Resim 3 ve 4). İlaç tatili sonrasında radyolojik inceleme yapıldığında sekester hattının belirginleştiği görülmüş ve lokal anestezi altında sağ mandibular molar ve sol mandibular premolar implantları ve çevresindeki nekrotik kemiğin alınmasına karar verilmiştir. Sağlıklı kemikten fresh kanama görülene kadar ultrasonik piezocerrahi cihazı kullanılarak sekestrektomi uygulanmıştır. Sekestrektomi sonrasında implantlar nekrotik kemikle birlikte çıkarılmıştır (Resim 5 ve 6). Cerrahi sahayı kapatmak ve iyileşmeye yardımcı olmak amacıyla lökosit ve trombosit zengin fibrin konsantresi (L-PRF) kullanıldı (Resim 7). Ameliyattan üç gün önce ve ameliyattan sonra iki hafta süreyle amoksi-

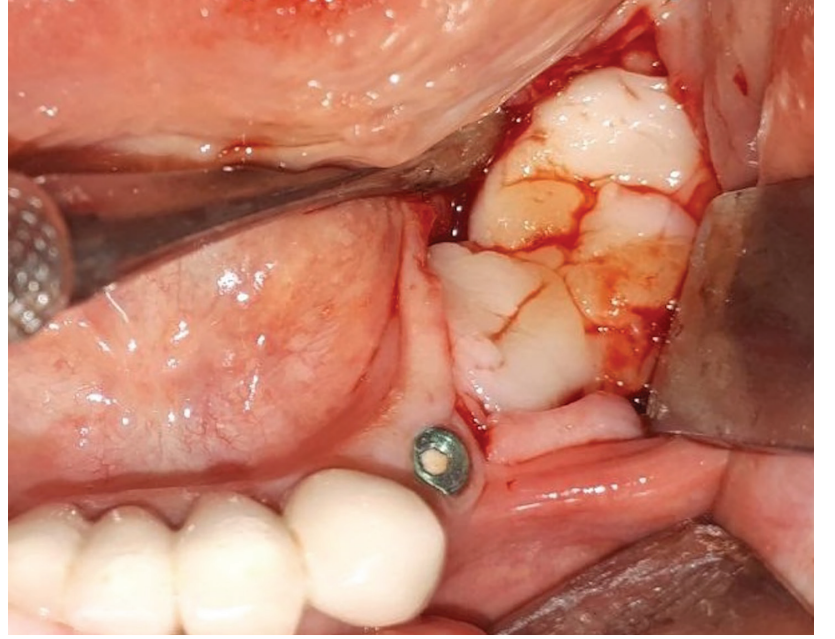
silin/klavulanik asit 1000 mg + metronidazol 500 mg, parasetamol 750 mg ve %0,12 klorheksidin diglukonat gargara uygulanmıştır. Ameliyat sonrası ikinci haftada epitelizeasyon oluştu ve komplikasyonsuz iyileşme gözlenmiştir. Birinci ayın sonunda antirezorptif tedaviye yeniden başlanmıştır. Ameliyat sonrası 1., 3., 6. ve 12. aylardaki klinik ve radyolojik takiplerinde hasta asemptomatiktir ve yumuşak ve kemik dokusunda tam bir iyileşme sağlanmıştır (Resim 8 ve 9).

Tartışma

İlk DRONJ vakasının Taylor ve ark. (12) tarafından yayınlanmasından bu yana literatürde DRONJ tedavisi ile ilgili çok az çalışma bulunmaktadır. Dolayısıyla bu patoloji için halen standart bir tedavi protokolü mevcut değildir. Denosumab, bifosfonatlardan farklı olarak osteoklastik etkisini göstermek için kemiğin hidroksiapatit kristallerine bağlanmaz, ancak RANK-L inhibitörlerine bağlanarak ekstras-küler boşluğa dağılır. Serum yarılanma ömrü 25-29 gündür, serum konsantrasyonu zirvesine yaklaşık 10 günde ulaşılır. Denosumab'ın bone-turn over üzerindeki etkisi, ilacın kesilmesinden birkaç ay sonra kısa sürede tersine döner ve kemik döngüsü normale döner (13). Bu olgu sunumunda, 6 aylık ilaç tatilinden sonra cerrahi uygulanmıştır.

Ultrasonik kemik cerrahisi yıllar içerisinde ağız diş ve çene cerrahisinde çeşitli amaçlarla kullanılmıştır. Artmış kesme hassasiyeti, daha az invaziv cerrahi müdahale ve yumuşak dokulara zarar vermemesi ile geleneksel döner aletlere üstünlüğü kanıtlanmıştır. Ultrasonik kemik cerrahisinin diğer bir özelliği de bakterisidal etkisi ve kemiğin titreşimli uçlarla kesilmesi sırasında oluşan kaviteasyon sırasında oluşan kemik ısınmasının azalmasıdır (14). Blus ve ark. (15) ultrasonik cihazın bu özellikleri sayesinde 18 MRONJ hastasını başarıyla tedavi etmiştir. Bu hastamızda sekestrektomi amacıyla ultrasonik kemik cerrahisi uygulanmıştır.

Kemik rejenerasyonuna yönelik en yeni ve umut verici tedavi yöntemlerinden biri, trombositten zengin plazma (PRP) ve trombosit-

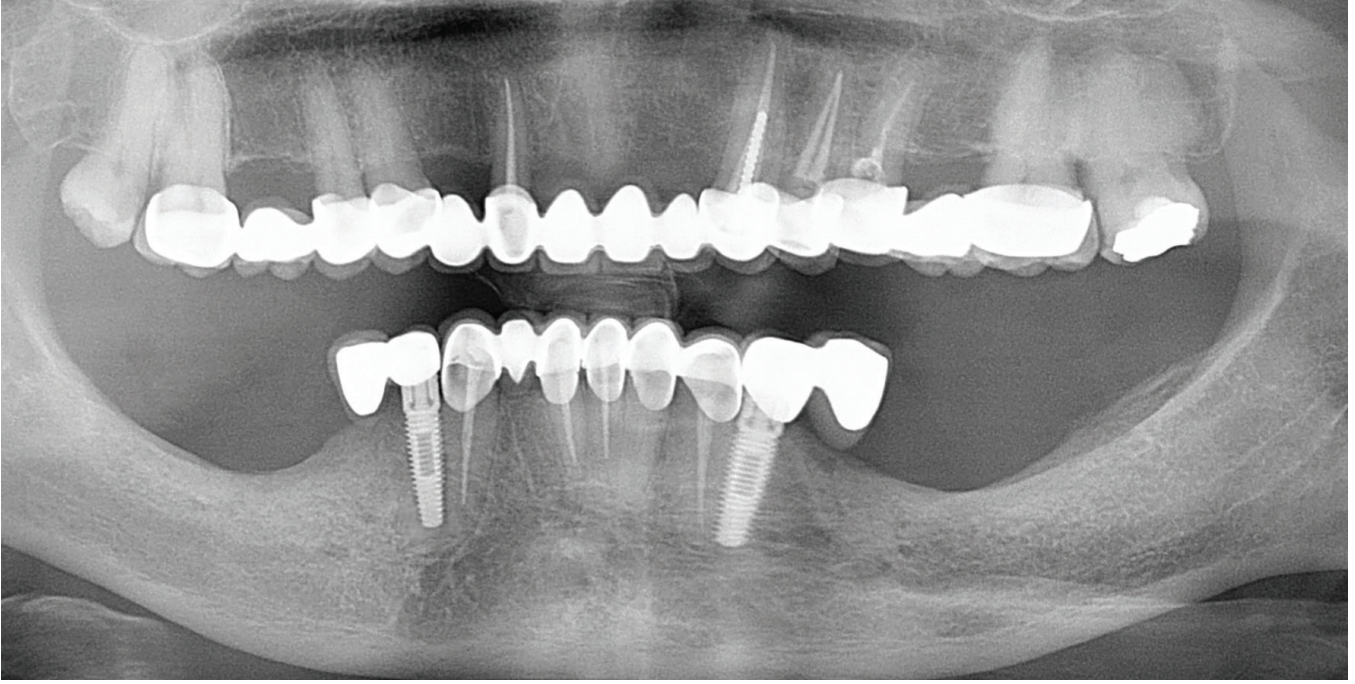


Resim 7: Cerrahi sahanın L-PRF ile kapatılması.

ten zengin fibrin (PRF) kullanımı gibi doku mühendisliği uygulamalarıdır. L-PRF, büyüme faktörlerinin uzun süreli salgılanmasını sağlayan fizyolojik bir maddedir. Kontaminasyon, ödem ve ameliyat sonrası ağrı riskini azaltır. Cerrahi açıdan bakıldığında homeostazise yardımcı olur ve hem yumuşak hem de sert dokuların yeniden şekillenmesini ve iyileşmesini destekler (16). L-PRF'yi BRONJ tedavisinde kullanan Kim ve ark. (17) çalışmasında 34 BRONJ hastasının 26'sında (%77) tam iyileşme, 6'sında (%18) gecikmiş iyileşme ve 2'sinde (%6) hiçbir iyileşme görülmediğini bildirmiştir.



Resim 8: 12. ay ağız içi görüntüsü.



Resim 9: 12. ay panoramik film görüntüsü.

Ayrıca Maluf ve ark. (18) ve Şahin ve ark. (19) yaptıkları çalışmalarında çene kemiği osteonekrozunun tedavisinde L-PRF kullanımının etkinliğini göstermişlerdir. Bu vakada sekestrektomi sonrası cerrahi saha kapamasında L-PRF kullandık. 12 ay süren takip sonunda alveolar kemiğin yumuşak doku ile tamamen iyileştiği görülmüştür.

Antirezorptif ilaç kullanan bireylerde implant tedavisi hala araştırma konusu olmaktadır. Çoğu sistematik derleme değerli veri eksikliği ve randomize klinik deneylerin yetersizliğinden bahsetmektedir. Granate ve ark. (9) yapmış olduğu sistematik derlemede, sistematik kortikosteroid kullanan ve 3 yıldan uzun süre BP kullanan bireylerde posterior bölgeye yerleştirilen implantlarda MRONJ riskinin artmış olduğunu bildirmiştir. Buna karşın Stavropoulos ve ark. (11) yapmış olduğu sistematik derlemede herhangi bir risk artışı belirtmemişlerdir. Yakın tarihte yapılan ve 44900 hastanın incelendiği retrospektif kohort çalışmada implant yerleştirilen osteoporozlu hastalardaki ONJ riski implant yerleştirilmemiş eşleştirilmiş kontrol grubuna kıyasla daha az olduğunu belirtmiştir. 9738 hastada BP hikayesi mevcutken, implant işlemlerinin riski diş çekimi yapılan hastalardan daha düşük bulunmuştur (7). RANKL inhibitörleri veya

diğer hedef tedaviler sonucu implant kaynaklı nekroz ile ilgili herhangi bir prospektif veya sistematik analiz bulunmasa da AAOMS bunların da benzer risklere sahip olduğunu düşünmektedir (7).

Sonuç olarak, literatürde antirezorptif ilaç tedavisi alan hastalarda implant tedavisi ile ilgili literatürde çok fazla bilgi bulunmamaktadır. Oral yoldan ya da düşük doz antirezorptif ilaç alan hastalarda implant tedavisi yapılabileceği görüşü hakimdir. Ancak bizim vakamızda düşük doz denosumab alan hastada yapılan 5 implantın 3'ü fail olmuştur ve osteonekroza sebebiyet vermiştir. Bu hastalarda implant tedavisi öncesinde bireysel risk değerlendirmesi esastır. Bireysel risk değerlendirmesinde hastanın antirezorptif ilacı hangi yolla aldığı, ne kadar aldığı, hangi sıklıkla aldığı bilinmeli, primer hastalığa eşlik eden diyabet, kortikosteroid kullanımı, kemoterapi gibi durumlar, sigara içme alışkanlığı, ağız hijyeni gibi risk faktörleri göz önünde bulundurulmalıdır.

Kaynaklar

1. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. J Oral Maxillofac Surg 2003;61:1115-7.
2. Stresing V, Daubiné F, Benzaid I, Mönkkönen H,

- Clezardin P. Bisphosphonates in cancer therapy. *Cancer Lett.* 2007;257:16–35
3. Malan J, Ettinger K, Naumann E et al. The relationship of denosumab pharmacology and osteonecrosis of the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2012;114:671–76.
 4. Serra E, Paolantonio M, Spoto G, Mastrangelo F, Tete S, Dolci M. Bevacizumab-related osteonecrosis of the jaw. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2009;22:1121–23.
 5. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, O’Ryan F. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw—2014 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2014;72:1938–56.
 6. Rogers MJ, Watts DJ, Russell RG. Overview of Bisphosphonates. *Cancer* 1997;80: 1652–60.
 7. Ruggiero SL, Dodson TB, Aghaloo T, Carlson ER, Ward BB, Kademani D. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons’ Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws-2022 Update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2022;80:920–943.
 8. Şahin O, Odabaşı O, Aliyev T, Tatar B. Risk factors of medication-related osteonecrosis of the jaw: a retrospective study in a Turkish subpopulation. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg* 2019;45:108–15.
 9. Granate-Marques A, Polis-Yanes C, Seminario-Amez M, Jané-Salas E, López-López J. Medication-related osteonecrosis of the jaw associated with implant and regenerative treatments: Systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2019;24:e195–e203.
 10. Gelazius R, Poskevicius L, Sakavicius D, Grimuta V, Juodzbalys G. Dental Implant Placement in Patients on Bisphosphonate Therapy: a Systematic Review. *J Oral Maxillofac Res.* 2018;9:e2.
 11. Stavropoulos A, Bertl K, Pietschmann P, Pandis N, Schiødt M, Klinge B. The effect of antiresorptive drugs on implant therapy: Systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Implants Res.* 2018;29 Suppl 18:54–92.
 12. Taylor KH, Middlefell LS, Mizen KD. Osteonecrosis of the jaws induced by anti-RANK ligand therapy. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2010;48:221–23.
 13. Ohga N, Yamazaki Y, Tsuboi K, Kitagawa Y. Healing of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after discontinuation of denosumab in a patient with bone metastases of colorectal cancer: a case report and hypothesis. *Quintessence Int* 2015;46: 621–6.
 14. Pavlíková G, Foltán R, Horká M, Hanzelka T, Borunska H, Sedy J. Piezosurgery in oral and maxillofacial surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2011;40:451–57.
 15. Blus C, Giannelli G, Szmukler-Moncler S, Orru G. Treatment of medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) with ultrasonic piezoelectric bone surgery. A case series of 20 treated sites. *Oral Maxillofac Surg* 2017;21:41–8.
 16. Şahin O, Akan E, Tatar B, Ekmekcioğlu C, Ünal N, Odabaşı O. Combined approach to treatment of advanced stages of medication-related osteonecrosis of the jaw patients. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2022;88:613–620.
 17. Kim JW, Kim SJ, Kim MR. Leucocyte-rich and platelet-rich fibrin for the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a prospective feasibility study. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2014;52:854–9.
 18. Maluf G, Caldas RJ, Silva Santos PS. Use of Leukocyte- and Platelet-Rich Fibrin in the Treatment of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* 2018;76:88–96.
 19. Şahin O, Odabaşı O, Ekmekcioğlu C. Ultrasonic Piezoelectric Bone Surgery Combined With Leukocyte and Platelet-Rich Fibrin and Pedicled Buccal Fat Pad Flap in Denosumab-Related Osteonecrosis of the Jaw. *J Craniofac Surg* 2019;30:e434–e436.

Yazışma Adresi

Doç. Dr. Onur Şahin

Adres: Aydınlikevler Mah. 6782 Sok. No:48

Çiğli, İzmir / Türkiye

Tel: 0505 441 01 92

e-posta: onursahin43@hotmail.com